



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Crovalimab (Markteinführung: Paroxysmale nächtliche  
Hämoglobinurie,  $\geq 12$  Jahre,  $\geq 40$  kg)

Vom 6. März 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	27
4.	Verfahrensablauf .....	27
5.	Beschluss.....	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	43
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>44</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	44
2.	Bewertungsentscheidung.....	44
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	44
2.2	Nutzenbewertung.....	44
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>45</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	46
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	50
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	51
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	51
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	52
5.1	Stellungnahme Roche Pharma AG .....	52
5.2	Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH .....	102
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	112

<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH .....</b>	<b>118</b>
<b>5.5</b>	<b>Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie .....</b>	<b>126</b>
<b>5.6</b>	<b>Stellungnahme Novartis Pharma GmbH.....</b>	<b>145</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>150</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>150</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>163</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Crovalimab am 15. Oktober 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Crovalimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crovalimab (Piasky) gemäß Fachinformation**

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

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.03.2025):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eculizumab oder Ravulizumab

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eculizumab oder Ravulizumab

### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Crovalimab stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung der PNH die Wirkstoffe Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Danicopan und Iptacopan zur Verfügung.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt dementsprechend als zweckmäßige Vergleichstherapie für Crovalimab nicht in Betracht.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Iptacopan: Beschluss vom 19. Dezember 2024
- Danicopan: Beschluss vom 22. November 2024
- Pegcetacoplan: Beschlüsse vom 15. September 2022 und 22. November 2024
- Ravulizumab: Beschlüsse vom 6. Februar 2020 und 18. März 2022

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr limitiert. Es konnte nur ein systematischer Review von Zhou et al (2021) identifiziert werden, welcher den therapeutischen Stellenwert von Eculizumab bei der Behandlung der PNH diskutiert. Die Autoren schlussfolgern, dass Eculizumab die Transfusionsrate senken kann, jedoch weitere Studien bezüglich der Sicherheit notwendig sind. Cochrane Reviews oder relevante Leitlinien konnten nicht identifiziert werden.

Aus dem Anwendungsgebiet von Crovalimab ergeben sich zwei distinkte Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel: Einerseits die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, andererseits das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes, der unter einer Vortherapie mit einem C5-Inhibitor erreicht wurde. Der G-BA sieht es als sachgerecht an, die Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit vom Therapieziel in zwei Patientengruppen zu unterteilen.

a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Für die Patientengruppe a) wird davon ausgegangen, dass vom vorliegenden 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 die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit PNH stehen die gegen die Komplement-Komponente C5 gerichteten, terminalen Komplement-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab zur Verfügung. Zudem sind für Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, die proximalen Komplement-Inhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan sowie Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zugelassen.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benennen in ihrer schriftlichen Stellungnahme zur vorliegenden Nutzenbewertung neben den C5-Komplement-Inhibitoren Ravulizumab und Eculizumab auch die proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan als Therapiestandard bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit PNH.

Bezüglich Ravulizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH hat der G-BA mit Beschluss vom 6. Februar 2020 keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt, da weder positive noch negative Effekte vorlagen. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten wurde mit Beschluss vom 18. März 2022 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt, weil keine bewertbaren Daten vorgelegt wurden.

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.

Hinsichtlich der proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan führen die klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung aus, dass es aufgrund der geringeren klinischen Erfahrungen mit dieser Substanzklasse in der Versorgung üblich sei, in der Erstlinientherapie zunächst einen terminalen Komplementinhibitor einzusetzen und beim Vorliegen signifikanter extravasaler Hämolyse auf einen proximalen Inhibitor zu wechseln.

Entsprechend den Äußerungen der Sachverständigen in der mündlichen Anhörung ist bei einer signifikanten extravasalen Hämolyse der Wechsel von terminaler auf proximale Komplementinhibition geboten. Daher wird davon ausgegangen, dass eine weitere ausschließlich terminale Komplementinhibition mit Crovalimab in dieser Therapiesituation in der Regel nicht angezeigt ist.

Entsprechend stellen die proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Crovalimab dar.

Der proximale Komplementinhibitor Danicopan ist als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für Erwachsene mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben, zugelassen.

In diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA für Danicopan mit Beschluss vom 22. November 2024 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Danicopan wird von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften weder in ihrer schriftlichen Stellungnahme, noch im Rahmen der mündlichen Anhörung als relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet erwähnt. Es handelt

sich um eine noch recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 19.04.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Danicopan für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend werden die proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan, Danicopan und Iptacopan für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Crovalimab bestimmt.

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Hinsichtlich der Patientinnen und Patienten, die unter der Behandlung mit einem C5-Inhibitor klinisch stabil sind, führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass in Analogie zur Behandlung der symptomatischen Patientinnen und Patienten mit PNH und hoher Krankheitsaktivität der Therapiestandard bezogen auf das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes die Behandlung mit einem C5-Komplement-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) ist. Bei einem stabilen Verlauf unter der Therapie mit einem C5-Komplement-Inhibitor wird die Therapie langfristig fortgeführt.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA sowohl für erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse (Patientengruppe a) als auch für diejenigen, die einen C5-Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind (Patientengruppe b), Eculizumab oder Ravulizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien.

Für beide Patientengruppen ist gemäß der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften neben der C5-Inhibition eine optimale supportive Behandlung ein fester Bestandteil der PNH-Therapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crovalimab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe a) hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie COMMODORE 2 zum Vergleich von Crovalimab mit Eculizumab vorgelegt.

In die Studie COMMODORE 2 wurden Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und bei denen innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening mindestens ein PNH-assoziiertes Symptom sowie ein Laktatdehydrogenase (LDH) -Wert von  $\geq 2$ -mal der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) vorlag.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch auch Patientinnen und Patienten umfasst, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Für diese Therapiesituation liegen aus der Studie COMMODORE 2 keine Daten vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Crovalimab (N = 135) oder Eculizumab (N = 69) zufällig zugeteilt. Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 24 Wochen. Zudem umfasste die Studie einen nicht randomisierten Studienarm, in den Patientinnen und Patienten im Alter von  $< 18$  Jahren eingeschlossen und mit Crovalimab behandelt wurden (N = 6). Für pädiatrische Patientinnen und Patienten liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten vergleichenden Daten vor.

In beiden Studienarmen der Studie COMMODORE 2 wurden die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in vergleichbarem Umfang gemäß lokaler Versorgungsstandards supportiv behandelt.

Die co-primären Endpunkte der Studie COMMODORE 2 waren Tranfusionsvermeidung und Hämolysekontrolle. Als sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Die seit Oktober 2020 laufende Studie COMMODORE 2 wurde in 67 Zentren in Südamerika, Asien und Europa durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wurde der präspezifizierte primäre Datenschnitt vom 16.11.2022 herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie COMMODORE 2 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben basieren auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UE. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Morbidität

#### *Transfusionsfreiheit*

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war in der Studie COMMODORE 2 definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht bei

- einem Hb-Wert von  $\leq 9$  g/dl mit Symptomen oder Anzeichen von ausreichendem Schweregrad, um nach Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin eine Transfusion zu rechtfertigen,
- einem Hb-Wert  $\leq 7$  g/dl unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.

Eine Transfusionsfreiheit von Studienbeginn bis Woche 25 wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als eine langfristige Vermeidung von Transfusionen angesehen und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Event, MAVE)*

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse waren in der Studie COMMODORE 2 als folgende Ereignisse definiert: 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 und andere.

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Durchbruchhämolyse*

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

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse kann in geeigneter Operationalisierung, welche neben einer Erhöhung des LDH-Wertes auch das Auftreten von spürbaren Symptomen einer Hämolyse umfassen sollte, einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

In der vorgelegten Operationalisierung wird jedoch auch das Auftreten einer Anämie, definiert als ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl, bei gleichzeitiger Erhöhung des LDH-Wertes als Ereignis im Endpunkt Durchbruchhämolyse gewertet. Ein ausschließlich auf Laborparametern (Hämoglobin- und LDH-Wert) basierender, asymptomatischer Befund wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der Endpunkt Durchbruchhämolyse wird daher in der vorgelegten Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen, weshalb die vorliegenden Daten als nicht geeignet beurteilt werden, um Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten zu können.

### *Fatigue (FACIT-Fatigue)*

Der Endpunkt Fatigue wurde anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue erhoben. In der vorgelegten Responderanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie COMMODORE 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. In der vorgelegten Responderanalyse zur klinisch relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Symptomatik (EORTC Item List 40; Patient Global Impression of Severity Survey)*

Die Symptomatik wurde in der Studie COMMODORE 2 anhand der EORTC Item List 40 (EORTC IL40) sowie anhand des Patient Global Impression of Severity Survey (PGIS) erhoben.

Bei der EORTC IL40 handelt es sich um eine Itemliste mit 6 Skalen zu den Symptomen Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie erektile Dysfunktion. Die isolierte Verwendung einer Itemliste ohne die Erhebung des Kernfragebogens ist nicht sachgerecht. Die Itemliste EORTC IL40 wird daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Der PGIS ist eine aus einem Item bestehende Skala, anhand derer die Ausprägung der PNH-assoziierten Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten bewertet wird. Der PGIS wurde in der Studie COMMODORE 2 lediglich zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum PGIS werden daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

### Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Die Lebensqualität wurde in der Studie COMMODORE 2 anhand der Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Weitere Skalen, wie die verbleibenden Funktionsskalen emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion sowie die Symptomskalen wurden nicht erhoben.

Die Fragebögen der EORTC sind gemäß Manual grundsätzlich in Gänze mit allen Skalen validiert und demzufolge auch vollständig zu erheben und darzustellen. Die vorgelegten Skalen bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht vollständig ab und sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab nicht geeignet.

#### *Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)*

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

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

UE traten bei ca. 77,8% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ca. 79,7% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

##### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 2 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor.

Es liegen für die Nutzenbewertung geeignete Daten zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich weder Vor- noch Nachteile für Crovalimab gegenüber Eculizumab.

In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab vor, sodass insgesamt für Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe b) hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der offenen, randomisierten Studie COMMODORE 1 vorgelegt. Ursprüngliches Ziel der Studie COMMODORE 1 war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH, die zuvor mindestens 6 Monate lang Eculizumab erhalten hatten und zu Studienbeginn eine klinisch stabile Erkrankung aufwiesen. Eine stabile Erkrankung war durch einen LDH-Wert, der die obere Normgrenze zu Studienbeginn um nicht mehr als das 1,5-fache übersteigt, sowie kein MAVE in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss definiert.

Aufgrund einer langsamen Rekrutierung von Studienteilnehmenden wurde die Randomisierung vor Einschluss der geplanten ca. 200 Patientinnen und Patienten vorzeitig beendet. Das Rekrutierungsziel wurde nur zu ca. 45% erreicht und die primäre Auswertung erfolgte parallel zur Studie COMMODORE 2 am 16.11.2022.

Erwachsene Patientinnen und Patienten wurden bei Studieneinschluss im Verhältnis 1:1 einem Therapiewechsel zu Crovalimab (N = 45) oder einer Weiterführung der bestehenden Therapie mit Eculizumab (N = 44) zufällig zugeteilt. Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 24 Wochen. Zusätzlich umfasste die Studie COMMODORE 1 einen nicht randomisierten Studienarm, in den unter anderem ein Kind im Alter von < 18 Jahren mit vorheriger Eculizumab-Therapie eingeschlossen und mit Crovalimab behandelt wurde. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten vergleichenden Daten vor.

Ursprünglich war als primärer Endpunkt der Studie COMMODORE 1 der LDH-Wert zu Woche 25 geplant. Nach dem vorzeitigen Ende der Rekrutierung erfolgte eine Änderung des primären Endpunktes zu UE. Weiterhin wurden sekundäre Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität erhoben.

Die seit September 2020 laufende Studie COMMODORE 1 wurde in 70 Zentren in Amerika, Asien und Europa durchgeführt.

Da entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Zeitpunkt des vorgezogenen Datenschnitts am 16.11.2022 noch nicht alle Patientinnen und Patienten die randomisierte Studienphase vollständig durchlaufen hatten, wurden im Dossier von der Food and Drug Administration (FDA) geforderte Auswertungen zum 31.05.2023 vorgelegt.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer eine vollständig neue Auswertung der Studie COMMODORE 1 vor. Er begründete dies mit einem Programmierfehler, der den Zugriff auf einen inkorrekten Datensatz zur Folge hatte, wovon potenziell sämtliche Analysen der Studie COMMODORE 1, die speziell für die Nutzenbewertung erstellt wurden, betroffen gewesen wären.

Für die Nutzenbewertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten, korrigierten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 herangezogen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es wird darauf hingewiesen, dass die jeweiligen Operationalisierungen der Endpunkte in der Studie COMMODORE 1 analog zu der Erhebung der jeweiligen Endpunkte in der Studie COMMODORE 2 durchgeführt wurden. Die Erläuterungen zu den einzelnen Endpunkten gelten demnach für die Studie COMMODORE 1 wie zuvor beschrieben.

#### Mortalität

In der Studie COMMODORE 1 traten während der 24-wöchigen primären Behandlungsphase keine Todesfälle auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Morbidität

#### *Transfusionsfreiheit*

In der Studie COMMODORE 1 zeigt sich hinsichtlich der Transfusionsfreiheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Event, MAVE)*

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich in der Studie COMMODORE 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Durchbruchhämolyse*

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse wird in der vorgelegten Operationalisierung aus den oben genannten Gründen nicht als patientenrelevant angesehen, weshalb die vorliegenden Daten als nicht geeignet beurteilt werden, um Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten zu können.

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

Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie COMMODORE 1 anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Crovalimab gegenüber Eculizumab.

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie COMMODORE 1 mittels EQ-5D VAS erhoben. In der vorgelegten Responderanalyse zur klinisch relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Symptomatik (EORTC IL40)*

Die Symptomatik wurde in der Studie COMMODORE 1 anhand der Itemliste EORTC IL40 erhoben. Die Itemliste EORTC IL40 wird aus den oben genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab nicht herangezogen.

## Lebensqualität

### *EORTC QLQ-C30*

Die Lebensqualität wurde in der Studie COMMODORE 1 anhand der Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Die vorgelegten Daten sind aus den oben genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab nicht geeignet.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

UE traten bei ca. 79,5% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ca. 66,7% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Schwere UE*

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Crovalimab.

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

In der Studie COMMODORE 1 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens vom Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 1 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor.

Es liegen für die Nutzenbewertung geeignete Daten zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie COMMODORE 1 traten keine Todesfälle auf, sodass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels FACIT-Fatigue, ein Vorteil von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab. Das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität (Transfusionsfreiheit, MAVe und Allgemeiner Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich für Crovalimab gegenüber Eculizumab ein Nachteil im Endpunkt schwere UE.

In der Gesamtbetrachtung steht einem Vorteil von Crovalimab im Endpunkt Fatigue ein Nachteil im Endpunkt schwere UE gegenüber.

In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die einen C5-Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Piasky mit dem Wirkstoff Crovalimab.

Crovalimab wurde in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„Piasky als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

Somit ergeben sich folgende Patientengruppen:

a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

und

b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind.

##### Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eculizumab oder Ravulizumab bestimmt.

Es liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 2 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor. Es wurden Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich weder Vor- noch Nachteile für Crovalimab gegenüber Eculizumab. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab für die Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, nicht belegt.

##### Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eculizumab oder Ravulizumab bestimmt.

Es liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 1 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor. Es wurden Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie COMMODORE 1 keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich des Symptoms Fatigue. Das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich für Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau ergibt sich in einer Abwägungsentscheidung, dass der Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab für die Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind, nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen (Beschluss vom 6. Februar 2020) und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Beschluss vom 18. März 2022) mit PNH zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, stellt jedoch insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit ambulanter Diagnose eine Unterschätzung dar.

Aus diesem Grund werden die in den im vergleichbaren Anwendungsgebiet gefassten Beschlüssen gemachten Angaben zu den Patientinnen und Patienten in den Patientenpopulationen a) und b) trotz vorhandener Unsicherheiten und abweichender Alters- bzw. Gewichtsgrenzen als bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation betrachtet als die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Piasky (Wirkstoff: Crovalimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piasky-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piasky-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crovalimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Informationen über schwerwiegende Infektionen, Meningokokken-Infektionen und schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Crovalimab. Der Patientenpass enthält zudem auch Informationen über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen.

Es liegen keine Daten für eine Umstellung auf Crovalimab bei klinisch instabilen Patientinnen und Patienten vor, die nach einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf die Behandlung Erwachsener sowie pädiatrischer Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg. Die Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels mit dem Wirkstoff Crovalimab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab oder Ravulizumab erfolgen nach einem körpergewichtsbasierten Dosierungsschema.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse
- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5-Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crovalimab	$\geq 40$ kg bis $< 100$ kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u>			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	Tag 1	1,0	1	1,0
	1 x wöchentlich an Tag 2, 8, 15, 22	4,0	1	4,0
	<u>Erhaltungs-</u> <u>Dosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	12,0	1	12,0
	≥100 kg			
	<u>Initial-</u> <u>Dosierungsschema:</u> Tag 1	1,0	1	1,0
	1 x wöchentlich an Tag 2, 8, 15, 22	4,0	1	4,0
	<u>Erhaltungs-</u> <u>Dosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	12,0	1	12,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Ravulizumab	≥ 40 kg bis < 60 kg			
	<u>Initial-</u> <u>Dosierungsschema:</u> einmalig an Tag 1	1,0	1	1,0
	<u>Erhaltungs-</u> <u>Dosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,3	1	6,3
	≥ 60 kg bis <100 kg			
	<u>Initial-</u> <u>Dosierungsschema:</u> einmalig an Tag 1	1,0	1	1,0
	<u>Erhaltungs-</u> <u>Dosierungsschema:</u>			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,3	1	6,3
	≥ 100 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> einmalig an Tag 1	1,0	1	1,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,3	1	6,3
Eculizumab	≥ 40 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> 1 x alle 7 Tage	4,0	1	4,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> kontinuierlich, alle 12 bis 16 Tage	21,6 – 28,5	1	21,6 – 28,5

#### Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Crovalimab	≥ 40 kg bis < 100 kg				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1: 1 000 mg <sup>2</sup>  Tag 2, 8, 15, 22: 340 mg  <u>Erhaltung-Dosierungsschema:</u> 680 mg	1 000 mg	3 x 340 mg	1,0	3,0 x 340 mg
		340 mg	340 mg	4,0	4,0 x 340 mg
≥100 kg					
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1 <sup>2</sup> : 1 500 mg  Tag 2, 8, 15, 22: 340 mg  <u>Erhaltung-Dosierungsschema:</u> 1 020 mg	1 500 mg	5 x 340 mg	1,0	5,0 x 340 mg
		340 mg	340 mg	4,0	4,0 x 340 mg
		1 020 mg	3 x 340 mg	12,0	36,0 x 340 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Ravulizumab	≥ 40 kg bis < 60 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1:				

<sup>2</sup> Laut FI wird die 1. Initialdosis als intravenöse Infusion verabreicht

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	2 400 mg	2 400 mg	8 x 300 mg	1,0	8,0 x 300 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 3 000 mg	3 000 mg	10 x 300 mg	6,3	63,0 x 300 mg
	≥ 60 kg bis <100 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1: 2 700 mg	2 700 mg	9 x 300 mg	1,0	9,0 x 300 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 3 300 mg	3 300 mg	3 x 1 100 mg	6,3	18,9 x 1 100 mg
	≥ 100 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1: 3 000 mg	3 000 mg	10 x 300 mg	1,0	10,0 x 300 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 3 600 mg	3 600 mg	3 x 1 100 mg + 1 x 300 mg	6,3	18,9 x 1 100mg + 6,3 x 300 mg
Eculizumab	≥ 40 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> 600 mg	600 mg	2 x 300 mg	4,0	8,0 x 300 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 900 mg	900 mg	3 x 300 mg	21,6 – 28,5	64,8 x 300 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					85,5 x 300 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Crovalimab 340 mg	1 IIL	15 025,25 €	1,77 €	857,50 €	14 165,75 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Eculizumab 300 mg	1 KII	5 586,75 €	1,77 €	318,47 €	5 266,28 €
Ravulizumab 300 mg	1 IFK	4 655,73 €	1,77 €	265,29 €	4 388,44 €
Ravulizumab 1 100 mg	1 IFK	17 043,19 €	1,77 €	972,75 €	16 068,44 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Infusions- oder Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 15. Februar 2025

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation

dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination

angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 13. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crovalimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Crovalimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Januar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 28. Januar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. Februar 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	13. August 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Februar 2025 18. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Crovalimab (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie,  $\geq 12$  Jahre,  $\geq 40$  kg)

Vom 6. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Crovalimab wie folgt ergänzt:**

## Crovalimab

Beschluss vom: 6. März 2025

In Kraft getreten am: 6. März 2025

BAnz AT 28.04.2025 B5

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. August 2024):

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

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

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. März 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab oder Ravulizumab

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Crovalimab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab oder Ravulizumab

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Crovalimab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-94) und dem Addendum (A25-12), sofern nicht anders indiziert.

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Studie COMMODORE 2:

- offene, randomisiert kontrollierte Studie, Crovalimab versus Eculizumab
- Relevante Teilpopulation: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit einem C5-Komplementinhibitor, mit mindestens einem PNH-assoziierten Symptom innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening und einem erhöhten Lactatdehydrogenase-Wert bei Screening
- präspezifizierter primärer Datenschnitt vom 16.11.2022

## Mortalität

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesamtüberleben<sup>a</sup></b>					
	134	1 (0,7)	69	1 (1,4)	0,51 [0,03; 8,11]; 0,736 <sup>b</sup>

## Morbidität

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
<b>Transfusionsfreiheit (von Studienbeginn bis Woche 25)</b>					
Personen ohne Transfusion <sup>c</sup>	134	88 (65,7)	69	47 (68,1)	0,96 [0,79; 1,18]; 0,790 <sup>d</sup>
<b>MAVE (Major Adverse Vascular Event)<sup>e</sup></b>					
	134	0 (0,0)	69	1 (1,4)	0,17 [0,01; 4,19]; 0,173 <sup>d</sup>
<b>Durchbruchhämolyse</b>					
keine geeigneten Daten					
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue)</b>					
Verbesserung um $\geq 8$ Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn <sup>f</sup>					
	128	55 (43,0)	66	23 (34,8)	1,23 [0,84; 1,81]; 0,322 <sup>d</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn <sup>g</sup>					
	127	31 (24,4)	68	17 (25,0)	0,98 [0,58; 1,63]; 0,964 <sup>d</sup>
<b>Symptomatik</b>					
PGIS	keine geeigneten Daten				

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	keine geeigneten Daten				

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	135	105 (77,8)	69	55 (79,7)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	135	14 (10,4)	69	9 (13,0)	0,80 [0,36; 1,74]; 0,615 <sup>h</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	135	24 (17,8)	69	17 (24,6)	0,72 [0,42; 1,25]; 0,309 <sup>h</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	135	1 (0,7)	69	1 (1,4)	0,51 [0,03; 8,05]; 0,736 <sup>h</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion <sup>i</sup> (Typ-III-Allergie [PT, UEs])	135	0 (0,0)	69	0 (0,0)	-
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>j</sup>	keine geeigneten Daten				
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>l</sup>	keine geeigneten Daten				
Infektionen <sup>j,k</sup> (Infektionen und parasitäre)	135	32 (23,7)	69	25 (36,2)	0,65 [0,42; 1,01]; 0,061 <sup>h</sup>

Erkrankungen [SOC, UEs])					
<p><sup>a</sup> Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Im Crovalimab-Arm verstarb eine weitere Patientin an Studientag 2. Grund war nach Angabe des pU ein Herzinfarkt, der bereits vor der Verabreichung von Crovalimab aufgetreten war. Da für die Patientin keine Daten zum LDH-Wert nach Studienbeginn erhoben wurden, geht sie nicht in die primäre Analysepopulation ein.</p> <p><sup>b</sup> Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode)</p> <p><sup>c</sup> 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><sup>d</sup> Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode); der pU legt p-Werte für das Effektmaß gewichtete Risikoreduktion vor, diese sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><sup>e</sup> 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><sup>f</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).</p> <p><sup>g</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p><sup>h</sup> Berechnungen des IQWiG, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).</p> <p><sup>i</sup> gemäß Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse (AESI) prädefiniert.</p> <p><sup>j</sup> In der Studie als „ausgewähltes UE“ (selected AE) dargestellt.</p> <p><sup>k</sup> darunter keine Fälle von Meningokokken-Meningitis.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI = Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVe = Major Adverse Vascular Event; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; VAS: visuelle Analogskala.</p>					

- c) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	$\leftrightarrow$	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	$\uparrow$	Vorteil im Endpunkt Fatigue
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	$\downarrow\downarrow$	Nachteile im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )
<p>Erläuterungen:</p> <p><math>\uparrow</math>: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p><math>\downarrow</math>: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p><math>\uparrow\uparrow</math>: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p><math>\downarrow\downarrow</math>: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p><math>\leftrightarrow</math>: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p><math>\emptyset</math>: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Studie COMMODORE 1:

- offene, randomisiert kontrollierte Studie, Crovalimab versus Eculizumab
- Relevante Teilpopulation: erwachsene Patientinnen und Patienten, die seit  $\geq 6$  Monaten mit Eculizumab gemäß Zulassung behandelt wurden und klinisch stabil sind
- Auswertungen mit Datenstand 31.05.2023 (von Food and Drug Administration gefordert)

### Mortalität

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtüberleben<sup>a</sup></b>					
	44	0 (0)	42	0 (0)	-

## Morbidität

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Transfusionsfreiheit (von Studienbeginn bis Woche 25)</b>					
Personen ohne Transfusion <sup>c</sup>	44	35 (79,5)	42	34 (81,0)	0,98 [0,80; 1,21]; 0,913 <sup>d</sup>
<b>MAVE (Major Adverse Vascular Event)<sup>e</sup></b>					
	44	0 (0)	42	1 (2,4)	0,32 [0,01; 7,61]; 0,363 <sup>d</sup>
<b>Durchbruchhämolyse</b>					
keine geeigneten Daten					
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue)<sup>f</sup></b> Verbesserung um ≥ 8 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn					
	43	10 (23,3)	37	1 (2,7)	8,60 [1,16; 64,10]; 0,008 <sup>d</sup> AD = 20,6%
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn <sup>g</sup>					
	43	11 (25,6)	37	7 (18,9)	1,35 [0,58; 3,13]; 0,591 <sup>d</sup>

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	keine geeigneten Daten				

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	44	35 (79,5)	42	28 (66,7)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	44	6 (13,6)	42	1 (2,4)	5,73 [0,72; 45,59]; 0,066 <sup>h</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	44	8 (18,2)	42	1 (2,4)	7,64 [0,998; 58,46]; 0,018 <sup>h,i</sup> AD = 15,8%
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	44	0 (0)	42	0 (0)	-
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion <sup>l</sup> (Typ-III-Allergie [PT, UEs])	44	7 (15,9)	42	0 (0)	<sub>-</sub> . <sup>k</sup> ; 0,007 <sup>h</sup>
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>l</sup>	keine geeigneten Daten				
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>l</sup>	keine geeigneten Daten				
Infektionen <sup>l,m</sup> (Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC, UEs])	44	19 (43,2)	42	17 (40,5)	1,07 [0,65; 1,76]; 0,827 <sup>h</sup>
<sup>a</sup> Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. <sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung. <sup>c</sup> 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. <sup>d</sup> Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode); der pU legt p-Werte für das Effektmaß gewichtete Risikoreduktion vor, diese sind für die Nutzenbewertung nicht relevant <sup>e</sup> 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

<sup>f</sup> Eine Zunahme des Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).

<sup>g</sup> Eine Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

<sup>h</sup> Berechnungen des IQWiG, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

<sup>i</sup> Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

<sup>j</sup> gemäß Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse (AESI) prädefiniert

<sup>k</sup> keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ

<sup>l</sup> in der Studie als „ausgewähltes UE“ (selected AE) dargestellt

<sup>m</sup> darunter keine Fälle von Meningokokken-Meningitis

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI = Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE = Major Adverse Vascular Event; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; VAS: visuelle Analogskala.

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

circa 210 bis 595 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

circa 50 bis 154 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Piasky (Wirkstoff: Crovalimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piasky-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piasky-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crovalimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers

Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Informationen über schwerwiegende Infektionen, Meningokokken-Infektionen und schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Crovalimab. Der Patientenpass enthält zudem auch Informationen über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen.

Es liegen keine Daten für eine Umstellung auf Crovalimab bei klinisch instabilen Patientinnen und Patienten vor, die nach einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

und

b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5-Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Crovalimab</b>	
Initialdosis	99 161,86 € - 127 493,82 €
Erhaltungsdosis	339 983,52 € - 509 975,28 €
<b>Gesamt:</b>	<b>439 145,38 € - 637 469,10 €</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<b>Eculizumab</b>	
Initialdosis	42 132,08 €
Erhaltungsdosis	341 269,85 € - 450 286,61 €
<b>Gesamt:</b>	<b>383 401,93 € - 492 418,69 €</b>
<b>Ravulizumab</b>	
Initialdosis	35 109,36 € - 43 886,70 €
Erhaltungsdosis	276 486,21 € - 331 346,48 €
<b>Gesamt:</b>	<b>311 595,57 € - 375 233,18 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Crovalimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	25,6 – 32,5	2560 €- 3250 €
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	7,3	730 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. März 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28:04:2025 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. September 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Crovalimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. Februar 2025 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crovalimab (Markteinführung: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie,  $\geq 12$  Jahre,  $\geq 40$  kg)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crovalimab (Markteinführung: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, $\geq 12$ Jahre, $\geq 40$ kg)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Crovalimab
- **Handelsname:** Piasky
- **Therapeutisches Gebiet:** Paroxysmale Hämoglobinurie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.01.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1102)

### Modul 1

(PDF 641,93 kB)

### Modul 2

(PDF 600,46 kB)

### Modul 3

(PDF 1,32 MB)

### Modul 4

(PDF 2,58 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 33,25 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,59 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1127/>

16.12.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crovalimab (Markteinführung: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie,  $\geq 12$  Jahre,  $\geq 40$  kg)  
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Crovalimab (Piasky)

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

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Crovalimab:

- Eculizumab oder
- Ravulizumab

**b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5-Inhibitor seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Crovalimab:

- Eculizumab oder
- Ravulizumab

Stand der Information: August 2024

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.12.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,16 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,38 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.01.2025
  - Mündliche Anhörung: 27.01.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.01.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Crovalimab - 2024-09-15-D-1102*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crovalimab (Markteinführung: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie,  $\geq 12$  Jahre,  $\geq 40$  kg)

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Januar 2025 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Crovalimab**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	06.01.2025
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	03.01.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.01.2024
Alexion Pharma Germany GmbH	07.01.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	07.01.2025
Novartis Pharma GmbH	07.01.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Luig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Martin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Dolezal	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b>						
Fr. Dr. Kiewning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hofmann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Alexion Pharma Germany GmbH</b>						
Hr. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Salmen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</b>						
Hr. Prof. Dr. Röth	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Schubert	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Hr. Dr. Klebs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Melzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	06. Januar 2025
Stellungnahme zu	Crovalimab/Piasky
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.12.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Zuge des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Crovalimab im Anwendungsgebiet paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) (1).</p> <p>Diese Stellungnahme adressiert zunächst allgemeine Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Einordnung von Crovalimab in die aktuelle Therapielandschaft</li><li>• Einreichung einer korrigierten Datengrundlage zur COMMODORE 1-Studie</li></ul> <p>Im Abschnitt zu den spezifischen Anmerkungen möchte Roche auf folgende Punkte der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Widerspruch zur Bewertung der schweren UEs (UE Grad <math>\geq 3</math>)</li><li>• Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</li></ul> <p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</i></p> <p>Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Sie ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung mit variablem Verlauf. Bevor erste Therapien verfügbar waren, hatten Patienten eine deutlich verkürzte Lebenserwartung. Die PNH ist durch eine intravasale Hämolyse, Thrombophilie</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Zytopenie gekennzeichnet. Zu den häufigsten Symptomen zählen Fatigue, Atemnot, Kopfschmerzen, Hämoglobinurie und Bauchschmerzen. Schwerwiegende Komplikationen wie Thrombosen und Nierenfunktionsstörungen können ebenfalls auftreten (2). Ziele der Behandlung der hämolytischen PNH sind die Reduktion von Symptomen und die Vermeidung von krankheitsbedingten Komplikationen, wobei die Hemmung des terminalen Komplementsystems eine Schlüsselstrategie darstellt. Die Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit ausgeprägten Krankheitssymptomen zielt primär auf die medikamentöse Inhibition der Komplementkaskade mittels terminalen oder proximalen Komplementinhibitoren ab. Zusätzlich erfolgt eine supportive Therapie (3). Mit den zuerst zugelassenen C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab standen erstmals Therapien zur Behandlung der PNH zur Verfügung, mit denen eine Hämolysekontrolle erreicht und das Risiko für thromboembolische Ereignisse verringert werden konnte. Allerdings ist für beide Therapien eine intravenöse (i.v.) Verabreichung erforderlich (Eculizumab alle 2 Wochen i.v.; Ravulizumab alle 8 Wochen i.v.) für deren Applikation die Patienten in regelmäßigen Abständen Termine bei ihrem behandelnden Arzt wahrnehmen müssen, wodurch die Betroffenen in ihrer Flexibilität und freien Lebensgestaltung eingeschränkt sind.</p> <p>Crovalimab, ein neuer C5-Inhibitor, ermöglicht dank seiner innovativen Antikörper-Recycling-Technologie und hochkonzentrierten Formulierung eine subkutane Verabreichung bei gleichzeitig niedriger Dosierungsfrequenz alle vier Wochen. Diese kann zudem auch selbstständig vom Patienten zu Hause erfolgen. Somit bietet Crovalimab für behandlungsnaive und vorbehandelte PNH-Patienten (die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor klinisch stabil sind) eine effektive und sichere</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Behandlungsalternative zu den anderen verfügbaren C5-Inhibitoren bei gleichzeitig höherer Flexibilität und Freiheit im Familien- als auch Arbeitsalltag durch die Möglichkeit der Selbstadministration zu Hause.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.				
<p><b><u>Datengrundlage für die Nutzenbewertung zur COMMODORE 1-Studie:</u></b></p> <p>In seiner Bewertung stellt das IQWiG bei der COMMODORE 1 eine Diskrepanz zwischen der Anzahl an Zensierungen beim Endpunkt Gesamtmortalität und den Studienabbruchern fest. Bei der Überprüfung dieses Punktes wurde ein Fehler in der Programmierung festgestellt, wovon sämtliche Analysen der COMMODORE 1, die speziell für die Nutzenbewertung erstellt wurden, betroffen waren. Diesen Fehler bedauern wir sehr. Selbstverständlich ist es immer der Anspruch von Roche, Daten von hoher Qualität für die Nutzenbewertung zur Verfügung zu stellen. Daher wurden sämtliche Ergebnisse der COMMODORE 1 neu analysiert und sind in dieser Stellungnahme enthalten. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in <i>Tabelle 1</i>. Die einzelnen Ergebnisse zu den Domänen <u>Mortalität</u>, <u>Morbidität</u>, <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> und <u>Verträglichkeit</u> finden sich in Anlage 1 (siehe unten). Sämtliche Outputs befinden sich im neu eingereichten separaten Anhang 4-G.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse COMMODORE 1 für die patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit</p>	<p>Das IQWiG wurde mit einer ergänzenden Bewertung im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen der Studie COMMODORE-1 beauftragt. Für die Nutzenbewertung wurden nachgereichten, korrigierten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 herangezogen.</p>				
<table border="1"> <tr> <td><b>Endpunkt/ Kategorie</b></td> <td><b>COMMODORE 1 Crovalimab vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]</b></td> <td><b>Ausmaß des Zusatznutzens</b></td> </tr> </table>	<b>Endpunkt/ Kategorie</b>	<b>COMMODORE 1 Crovalimab vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>		
<b>Endpunkt/ Kategorie</b>	<b>COMMODORE 1 Crovalimab vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>p-Wert</b>		
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	n. b.		Kein Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>			
Transfusions- vermeidung	RR = 0,971 [0,872; p = 0,9241	1,081]	Kein Zusatznutzen
Durchbruchhämolyse	RR = 0,648 [0,202; p = 0,4052	2,078]	Kein Zusatznutzen
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse	RR = [n. b.; p = 0,3173	n. b. n. b.]	Kein Zusatznutzen
EQ-5D VAS	RR = 1,339 [0,576; p = 0,4948	3,112]	Kein Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>			
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	• Rollenfunktion RR = 1,893 [0,724; p = 0,1829	4,951]	Kein Zusatznutzen

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Körperliche Funktion RR = 1,914 [0,727; 5,038] p = 0,1829</li> <li>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität RR = 2,363 [1,036; 5,389] p = 0,0317</li> </ul>		
FACIT-Fatigue	RR= n. b. [n. b.; n. b.]* p = 0,0074	Zusatznutzen, Ausmaß: unklar	
<b>Generelle Verträglichkeit</b>			
Patienten mit UE	1,193 [0,919; 1,549] p = 0,1849		Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad ≥ 3	7,636 [0,998; 58,459] p = 0,0503		
Patienten mit UE Grad 3	6,682 [0,858; 52,017] p = 0,0697		
Patienten mit UE Grad 4	n.b.		
Patienten mit UE Grad 5	-		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit SUE	5,727 [0,720; 45,586] p = 0,0991	
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	-	
<p>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; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>* stratifiziertes RR nicht berechenbar; unstratifiziertes RR: 8,61 [1,16; 64,10]</p>		
<p>Auch unter Berücksichtigung dieser korrigierten Ergebnisse der Nichtunterlegenheitsstudie 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 eine weiterhin stabile Krankheitskontrolle bei Patienten, die zuvor mit einer etablierten C5-Inhibitor-Therapie behandelt wurden.</p> <p>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 gesamthaft nicht belegt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Roche bittet darum, die mit dieser Stellungnahme vorgelegten Ergebnisse der COMMODORE 1 für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>		<p>In der Gesamtschau ergibt sich basierend auf den im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten, korrigierten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 in einer Abwägungsentscheidung, dass der Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab für die Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit <math>\geq 6</math> Monaten erhalten und klinisch stabil sind, nicht belegt ist.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	<p><b><u>Bewertung der schweren UEs (UE Grad <math>\geq 3</math>)</u></b></p> <p>Das IQWiG sieht auf Basis des Endpunktes „schwere UE“ in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Crovalimab.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG vergibt auf Basis der schweren unerwünschten Ereignisse (UEs) einen geringeren Nutzen von Crovalimab von der Ausmaßkategorie „gering“. Roche widerspricht dieser Einstufung sowohl medizinisch als auch methodisch.</p> <p>Der im Dossier dargestellte nicht-signifikante p-Wert basiert auf dem „Wald-Test“, das IQWiG zieht dagegen den mittels „unbedingt exaktem CSZ-Test“ selbstberechneten p-Wert heran, der in diesem Fall signifikant ist. Das für die quantitative Einstufung entscheidende Konfidenzintervall für das Relative Risiko schließt die 1 mit ein („Nulleffekt“), womit auch alle nach IQWiG-Methoden notwendigen Schwellenwerte nicht erreicht werden. Somit ist aus methodischen Gründen kein Schaden für die vorbehandelten Patienten (Fragestellung 2) ableitbar (4).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Aus medizinischer Sicht besteht bei den UE Grad <math>\geq 3</math> lediglich ein numerischer Unterschied von 8 vs. 1 Patienten zwischen den Studienarmen. Wie aus <i>Tabelle 2</i> ersichtlich wird, sind bei 7 der 8 Crovalimab-Patienten, die ein UE <math>\geq 3</math> aufweisen, diese dem Schweregrad 3 zuzuordnen. Lediglich ein Ereignis ist vom Schweregrad 4 (Neutropenie) (5). Die im Crovalimab-Arm berichteten schweren UEs (Tabelle 3) lassen sich nicht auf bekannte Risiken im Zusammenhang mit Crovalimab zurückführen.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse Verträglichkeit UE Grad <math>\geq 3</math> aus COMMODORE 1 (Verträglichkeitspopulation)</p> <table border="1" data-bbox="288 981 1184 1394"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkte</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th colspan="4">Statistische Analysen</th> </tr> <tr> <th>Crovalimab</th> <th>Ecu- lizumab</th> <th>ARR [95 %-KI]</th> <th>OR [95 %- KI]</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>p- Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit UE Grad <math>\geq 3</math></td> <td>8/44 (18,2)</td> <td>1/42 (2,4)</td> <td>0,158 [0,035; 0,281]</td> <td>9,11 [1,09; 76,39]</td> <td>7,636 [0,998; 58,459]</td> <td>0,0503</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit UE Grad 3</td> <td>7/44 (15,9)</td> <td>1/42 (2,4)</td> <td>0,135 [0,018; 0,253]</td> <td>7,76 [0,91; 66,05]</td> <td>6,682 [0,858; 52,017]</td> <td>0,0697</td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkte	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen				Crovalimab	Ecu- lizumab	ARR [95 %-KI]	OR [95 %- KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert <sup>a</sup>	Patienten mit UE Grad $\geq 3$	8/44 (18,2)	1/42 (2,4)	0,158 [0,035; 0,281]	9,11 [1,09; 76,39]	7,636 [0,998; 58,459]	0,0503	Patienten mit UE Grad 3	7/44 (15,9)	1/42 (2,4)	0,135 [0,018; 0,253]	7,76 [0,91; 66,05]	6,682 [0,858; 52,017]	0,0697	
Endpunkte	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen																										
	Crovalimab	Ecu- lizumab	ARR [95 %-KI]	OR [95 %- KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert <sup>a</sup>																							
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	8/44 (18,2)	1/42 (2,4)	0,158 [0,035; 0,281]	9,11 [1,09; 76,39]	7,636 [0,998; 58,459]	0,0503																							
Patienten mit UE Grad 3	7/44 (15,9)	1/42 (2,4)	0,135 [0,018; 0,253]	7,76 [0,91; 66,05]	6,682 [0,858; 52,017]	0,0697																							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit UE Grad 4	1/44 (2,3)	0/42 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
	Patienten mit UE Grad 5	0/44 (0,0)	0/42 (0,0)	-	-	-	-	
	<p>a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: ARR: Absolute 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</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p> <p>Alle UE Grad <math>\geq 3</math> traten lediglich als Einzelfälle in verschiedenen SOC und PT auf, lediglich eine Neutropenie wurde in zwei Fällen gemeldet.</p> <p>Die gemeldeten UE Grad <math>\geq 3</math> umfassen eine extravaskuläre Hämolyse, eine Pneumonie (SUE), eine Harnwegsinfektion (SUE), eine Überempfindlichkeit, eine Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (Typ-III-Immunkomplex-Reaktion), eine Hyperbilirubinämie (SUE), ein Hauteinriss (SUE), eine Hypokaliämie und eine Hypertonie (siehe Tabelle 3). Damit zeigt sich medizinisch kein systematisches Muster, das auf ein Sicherheitsrisiko im Zusammenhang mit Crovalimab hinweist. Zudem sind die aufgetretenen UEs in der PNH-Population absolut erwartbar und auch in anderen Studien bei dieser Patientengruppe aufgetreten (6).</p> <p>Alle UE Grad <math>\geq 3</math> bis auf eines (Hypertonie) haben sich vollständig zurückgebildet (siehe Tabelle 3).</p>							

Tabelle 3: Übersicht UE Grad  $\geq 3$  auf SOC/PT Ebene pro Patient inklusive Outcome COMMODORE 1 (Verträglichkeitspopulation)

Patient	SOC	PT	Arm	Höchster Grad*	Outcome
1	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Extravasale Hämolyse	Crova	3	recovered/resolved
2	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Crova	3	recovered/resolved
3	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Crova	4 (SUE)	recovered/resolved
4	Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie	Crova	3 (SUE)	recovered/resolved
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hauteinriss	Crova	3 (SUE)	recovered/resolved
5	Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Crova	3	recovered/resolved
6	Erkrankungen des Immunsystems	Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion	Crova	3	recovered/resolved
	Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Crova	3	not recovered/ not resolved
7	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	Crova	3 (SUE)	recovered/resolved

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
8	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Crova	3 (SUE)	recovered/resolved		
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Crova	3	recovered/resolved		
9	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pyelonephritis	Ecu	3 (SUE)	recovered/resolved		
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	Ecu	3 (SUE)	recovered/resolved		
<p>* Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI) (Version 5.0)</p> <p>Abkürzungen: Crova: Crovalimab; Ecu: Eculizumab; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Anhang 4-G, Klinischer Studienbericht (CSR) zur COMMODORE 1 (5)</p>							
<p>Aufgrund der Wirkweise terminaler sowie proximaler Komplementinhibitoren, nämlich der Hemmung der Komplementaktivierung an verschiedenen Stellen im Komplementweg (terminal bzw. proximal), erhöhen alle Komplementinhibitoren das Risiko für das Auftreten von Infektionen. Die Erhöhung der Anfälligkeit für das</p>							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auftreten von Infektionen stellt somit einen Klasseneffekt der Komplementinhibitoren dar. Ihr Auftreten ist damit aus klinischer Sicht besonders relevant. In der COMMODORE 1 traten sowohl unter Crovalimab als auch unter Eculizumab jeweils zwei Infektionen vom Grad 3 auf. Das heißt, speziell für die Betrachtung dieses „Klasseneffekts“, zeigen sich keine Unterschiede bei den Patienten mit einem UE Grad <math>\geq 3</math>. Auch bei Patienten mit „jeglichen UE“ und „SUE“ gibt es in Bezug auf den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Sowohl methodisch als auch medizinisch lässt sich für Crovalimab bei den vorbehandelten Patienten aufgrund von lediglich numerischen Unterschieden für den Endpunkt schwere UEs kein geringerer Nutzen ableiten. Somit ergibt sich gesamthaft für die Fragestellung 2 kein Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Eculizumab.</p>	<p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Crovalimab.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung steht einem Vorteil von Crovalimab im Endpunkt Fatigue ein Nachteil im Endpunkt schwere UE gegenüber.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die einen C5- Inhibitor seit <math>\geq 6</math> Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil II  II.10    II.11	<p><b><u>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation:</u></b></p> <p>Gemäß IQWiG sind die Angaben zur Anzahl der Patienten bezogen auf die GKV-Zielpopulation unterschätzt (1).</p> <p>Dies führt das IQWiG u.a. darauf zurück, dass im vorliegenden Modell vorbehandelte Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (HDA) unberücksichtigt blieben, diese aber Teil des Anwendungsgebiets von Crovalimab seien.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Aus Sicht von Roche geht aus der Fachinformation von Crovalimab eindeutig hervor, dass ein Wechsel auf Crovalimab nur für vortherapierte klinisch stabile Patienten indiziert ist. Bei Vorliegen einer HDA ist ein Wechsel von einem anderen C5-Inhibitor auf Crovalimab medizinisch nicht indiziert (7).</p> <p>Roche möchte diesbezüglich auch auf das mit dem G-BA geführte Beratungsgespräch hinweisen. In diesem hat der G-BA dargelegt, dass bei der Bestimmung der zVT davon ausgegangen wird, dass "bei den Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab keine Indikation zur Umstellung der Behandlung auf eine C3-Inhibition vorliegt". Aus diesem Grund hat der G-BA Pegcetacoplan für das vorliegende Anwendungsgebiet von Crovalimab nicht als zVT bestimmt (8). Dies steht auch im Einklang mit</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der aktuellen Leitlinie der DGHO, die für Patienten, bei denen es aufgrund einer effektiven terminalen Komplement-Inhibition zu einer Verlagerung der Hämolyse von intravasal nach extravasal kommt und die dadurch unter C5-Inhibition weiterhin anämisch sind, eine Umstellung auf Iptacopan, Pegcetacoplan bzw. die Hinzunahme von Danicopan zu Eculizumab oder Ravulizumab empfiehlt (3). Ein Wechsel auf Crovalimab von einem anderen C5-Inhibitor bei Patienten mit residualer Anämie ist somit weder medizinisch noch aus den Angaben der Fachinformation von Crovalimab indiziert (7). Und auch das IQWiG selbst grenzt dies an anderer Stelle in der vorliegenden Nutzenbewertung - bei der Definition der Fragestellung - entsprechend ab (1).</p> <p>Des Weiteren wählt Roche für die Berechnung der Untergrenze einen Inzidenzansatz. Hierbei werden alle neu erkrankten Patienten eingeschlossen, unter der Annahme, dass alle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbehandelt sind und eine hohe HDA aufweisen, deren Krankheitsverlauf jedoch noch im selben Jahr unter Therapie mit einem C5-Inhibitor stabilisiert werden kann (9). Die PNH ist eine chronische Erkrankung, die klinisch variabel verlaufen kann und sich oftmals langsam entwickelt. In unserem Modell wird angenommen, dass alle Patienten, bei denen eine PNH diagnostiziert wird, noch im gleichen Jahr eine medikamentöse Therapie beginnen. Anders als im Modell angenommen, stellt der alleinige Nachweis eines PNH-Klons mittels hochsensitiver Diagnostik (Durchflusszytometrie) grundsätzlich noch keine direkte</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.12	<p>Indikation zur Einleitung einer komplementinhibierenden Therapie dar (eine ausführliche Darstellung zur Diagnostik findet sich in Modul 3 des zugrundeliegenden Dossiers). Insgesamt liefert der von Roche angewandte Inzidenzansatz eine konservative, aber methodisch robuste Schätzung.</p> <p>Das IQWiG verweist bezüglich der Patientenzahl weiter auf die beiden Verfahren zu Ravulizumab in den Jahren 2019 (Erwachsene) bzw. 2021 (pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 10 kg), in denen gemäß IQWiG vergleichbare Populationen mit nur anderen Alters- bzw. Gewichtsgrenzen betrachtet werden und gibt an, dass trotz der unterschiedlichen Altersgrenzen, die Angaben aus diesen beiden Verfahren als eine bessere Annäherung an die GKV- Zielpopulation betrachtet werden (10, 11). Das IQWiG lässt hier allerdings außer Acht, dass zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu diesen beiden Verfahren neben Ravulizumab (12) nur Eculizumab (13) zugelassen war.</p> <p>Mit der Zulassung weiterer Arzneimittel zur Behandlung der PNH haben sich auch die Therapieempfehlungen der DGHO verändert (3, 14). Primär können sowohl Crovalimab, Eculizumab, Ravulizumab, sowie Iptacopan und Pegcetacoplan eingesetzt werden. Bei klinisch relevanter extravasaler Hämolyse sehen die Leitlinien eine Umstellung auf proximale oder kombinierte Komplement-Inhibitoren (Iptacopan, Pegcetacoplan, oder Danicopan plus Eculizumab oder Ravulizumab) vor (3). In den vom IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>herangezogenen Beschlüssen zu Ravulizumab wurde dies noch nicht berücksichtigt (15, 16).</p> <p>Bezugnehmend auf die Bewertung der Patientenzahlen von Pegcetacoplan gibt das IQWiG an, dass über 60 - 78 % der PNH Patienten unter C5 eine fortbestehende Anämie aufweisen (17). Im Ergebnis wird im Beschluss zu Pegcetacoplan für vorbehandelte Patienten, die für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, eine Spanne zwischen 190 bis 520 Patienten als GKV- Zielpopulation angegeben (18). Entsprechend der Zulassung erfolgt die Umstellung auf Pegcetacoplan somit noch innerhalb eines Kalenderjahres. In Bezug auf Crovalimab bedeutet dies, dass ein hoher Anteil der Patienten (ca. 60 - 78 %), die neu eingestellt werden, noch im gleichen Kalenderjahr einen Therapiewechsel vornehmen müssen. Im vorliegenden Modell wird hingegen vereinfachend angenommen, dass Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (therapienaiv) noch im selben Jahr unter Therapie mit einem C5-Inhibitor stabilisiert werden können (9).</p> <p>Unter Anbetracht der zuvor genannten Aspekte ist, bezogen auf die Untergrenze, daher tendenziell sogar von einer leichten Überschätzung auszugehen.</p> <p>Zusammenfassend sieht Roche die in die Berechnungsschritte eingeflossenen Patientenanteile als korrekte Wiedergabe des gemäß der Fachinformation erteilten Anwendungsgebiets für Crovalimab (7). Durch die Wahl des Inzidenzansatzes und damit der konservativen Annahme,</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen (Beschluss vom 6. Februar 2020) und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Beschluss vom 18. März 2022) mit PNH zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass alle Patienten, bei denen eine PNH diagnostiziert wird, noch im gleichen Jahr eine medikamentöse Therapie beginnen und der Nicht-Berücksichtigung der veränderten Therapielandschaft, wodurch für einen Großteil der Patienten grundsätzlich noch im selben Kalenderjahr eine Therapieumstellung erfolgt, sieht Roche daher weiterhin die im Dossier berechnete Anzahl von 86 bis 190 Patienten als eine sehr gute Annäherung für die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet für das Kalenderjahr 2024 an.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die auf Basis des epidemiologischen Modells geschätzte Anzahl von 86–190 GKV-Patienten stellt eine sehr gute Annäherung der im Anwendungsgebiet von Crovalimab umfassten Patientenpopulation dar.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, stellt jedoch insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit ambulanter Diagnose eine Unterschätzung dar.</p> <p>Aus diesem Grund werden die in den im vergleichbaren Anwendungsgebiet gefassten Beschlüssen gemachten Angaben zu den Patientinnen und Patienten in den Patientenpopulationen a) und b) trotz vorhandener Unsicherheiten und abweichender Alters- bzw. Gewichtsgrenzen als bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation betrachtet als die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers.</p>

Anlage zur Stellungnahme (2024-09-15-D-1102)

**Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studie COMMODORE 1**

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Studie	COMMODORE 1	
Gruppe	Crovalimab	Eculizumab
Patientenanzahl (n)	44	42
<b>Alter in Jahren</b>		
Median (min-max)	42,5 (21–81)	49 (22–85)
Altersgruppe [n (%)]		
< 65	39 (88,6)	35 (83,3)
≥ 65	5 (11,4)	7 (16,7)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>		
Männlich	20 (45,5)	21 (50,0)
Weiblich	24 (54,5)	21 (50,0)
<b>Ethnizität [n (%)]</b>		
Asiatisch	9 (20,5)	7 (16,7)
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	2 (4,5)	1 (2,4)
Kaukasisch	33 (75,0)	30 (71,4)
Unbekannt	-	4 (9,5)
<b>Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]</b>		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	7 (15,9)	8 (19,0)

Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	36 (81,8)	29 (69,0)
Unbekannt	1 (2,3)	5 (11,9)
<b>Geografische Region</b>		
Amerika/ Europa	36 (81,8)	35 (83,3)
Japan/ asiatisch pazifischer Raum	8 (18,2)	7 (16,7)
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
Mittelwert (SD)	77,01 (17,47)	76,54 (18,03)
Median (min-max)	80 (45,2–120,0)	75,1 (47,2–126,4)
<b>Körpergewichtskategorien (kg)</b>		
< 100 kg	41 (93,2 %)	38 (90,5 %)
≥ 100 kg	3 (6,8 %)	4 (9,5 %)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Mittelwert (SD)	26,58 (5,18)	26,65 (5,02)
Median (min-max)	26,27 (17,2–37,0)	25,85 (18,8–39,2)
<b>Zeit seit PNH-Diagnose (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	8,45 (6,46)	10,77 (6,69)
Median (min-max)	7,01 (1,6–26,8)	10,43 (0,8–26,5)
<b>Vorgeschichte Aplastische Anämie [n (%)]</b>		
Ja	15 (34,1)	15 (35,7)
Nein	29 (65,9)	27 (64,3)
<b>Vorgeschichte Myelodysplastisches Syndrom [n (%)]</b>		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	44 (100,0)	42 (100,0)
<b>Vorgeschichte Niereninsuffizienz [n (%)]</b>		

Ja	7 (15,9)	7 (16,7)
Nein	37 (84,1)	35 (83,3)
<b>Vorgeschichte MAVE [n (%)]</b>		
Ja	10 (22,7)	9 (21,4)
Nein	34 (77,3)	33 (78,6)
<b>Klongröße Granulozyten (%)</b>		
Mittelwert (SD)	54,87 (28,47)	62,28 (29,48)
Median (min-max)	66,46 (1,66–92,37)	68,74 (2,16–97,76)
<b>Klongröße Monozyten (%)</b>		
Mittelwert (SD)	80,84 (22,12)	86,96 (21,51)
Median (min-max)	88,62 (13,83–99,96)	96,38 (7,60–99,89)
<b>Klongröße Erythrozyten (%)</b>		
Mittelwert (SD)	50,09 (30,92)	55,96 (33,20)
Median (min-max)	44,62 (2,62–99,98)	54,22 (1,26–100)
<b>Hämoglobinwert (g/L)</b>		
Mittelwert (SD)	109,74 (19,96)	107,27 (17,66)
Median (min-max)	112,5 (72,0–153,0)	106,5 (68,0–144,0)
<b>LDH-Wert (x ULN)</b>		
Mittelwert (SD)	1,06 (0,28)	1,00 (0,24)
Median (min-max)	1,01 (0,6–1,7)	0,96 (0,7–1,9)
<b>Stratifizierungsfaktor: pRBC</b>		
<b>Verabreichte pRBCs innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung [n (%)]</b>		
Ja	12 (27,3)	10 (23,8)
Nein	32 (72,7)	32 (76,2)
a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme A und B.		

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  
 Quelle: Anhang 4-G

In der COMMODORE 1 liegt keine wesentliche Inhomogenität zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vor (siehe Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studie COMMODORE 1

*Tabelle 4).* 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.

**Mortalität**

**Gesamtüberleben**

Tabelle 5: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Time-to-Event-Analyse (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

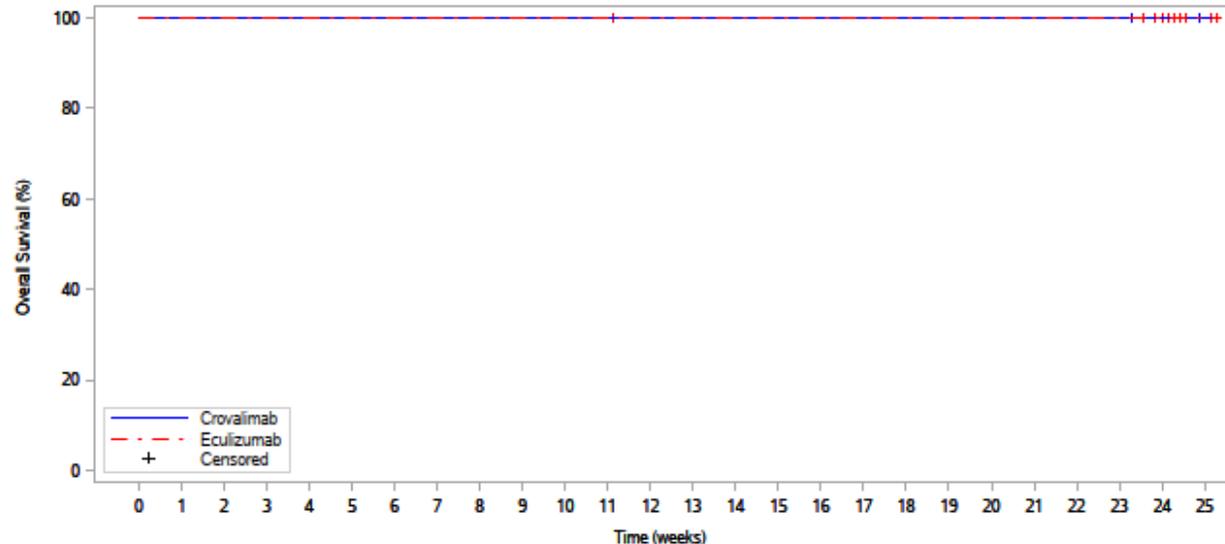
Studie	Patienten mit Ereignis		Statistische Analysen			
	n/N (%)		Median in Monaten		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
			Crovalimab	Eculizumab		
COMMODORE 1	0/44 (0,0)	0/42 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Der p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Log-Rank-Test

Abkürzungen: HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar

Quelle: Anhang 4-G

POPULATION: Primary Analysis Population  
 ENDPOINT: Primary Efficacy Period, Overall Survival  
 STUDY: BO42161



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
Patients at risk																											
Crovalimab	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	43	1
Eculizumab	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	39	4
Patients censored																											
Crovalimab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	43
Eculizumab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8	38

Clinical cut-off: 31MAY2023

Program: root\clinical\_studies\RO7112689\CDT70115\BO42161\data\_analysis\ACE\_SU\_120d\prod\program\g\_km.sas  
 Output: root\clinical\_studies\RO7112689\CDT70115\BO42161\data\_analysis\ACE\_SU\_120d\prod\output\g\_km\_OVSURVEF1\_EF1\_PAP\_31MAY2023\_42161.pdf  
 20DEC2024 12:05

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

Während den 24 Wochen der primären Behandlungsphase traten im Rahmen der COMMODORE 1 keine Todesfälle auf.

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

## Morbidität

### Transfusionsvermeidung

Tabelle-6: Ergebnisse für Transfusionsvermeidung – Time-to-Event-Analyse (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Studie	Patienten mit Ereignis		Statistische Analysen			
	Crovalimab n/N (%)	Eculizumab n/N (%)	GRR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
COMMODORE 1	35/44 (79,5)	34/42 (81,0)	0,6 [-16,30; 17,45]	1,069 [0,271; 4,209]	0,971 [0,872; 1,081]	0,9241

a: der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test  
Abkürzungen: GRR: Gewichtete Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds ratio, RR: Relatives Risiko  
Quelle: Anhang 4-G

Im Rahmen 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.

## Durchbruchhämolyse

Tabelle-7: Ergebnisse für Durchbruchhämolyse – Time-to-Event-Analyse (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Crovalimab	Eculizumab	GRR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
COMMODORE 1	4/44 (9,1)	6/42 (14,3)	-5,7 [-20,36; 8,27]	0,565 [0,146; 2,194]	0,648 [0,202; 2,078]	0,4052

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test

Abkürzungen: GRR: Gewichtete Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds ratio, RR: Relatives Risiko

Quelle: Anhang 4-G

Während den 24 Wochen der primären Behandlungsphase der COMMODORE 1 zeigt sich im Endpunkt Durchbruchhämolyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Bei den Patienten unter Crovalimab kam es bei 9,1% und bei den Patienten unter Eculizumab bei 14,3% zu einer Durchbruchhämolyse.

### Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Tabelle 8: Ergebnisse für schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse – Time-to-Event-Analyse (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Studie	Patienten mit Ereignis		Statistische Analysen			
	Crovalimab n/N (%)	Eculizumab n/N (%)	GRR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
COMMODORE 1	0/44 (0)	1/42 (2,4)	-2,3 [n. b.; n. b.]	< 0,001 [< 0,001; n. b.]	n. b.	0,3173

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test  
 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  
 Quelle: Anhang 4-G

Der Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse trat in der COMMODORE 1 bei einem Patienten des Eculizumab-Arms (2,4 %) auf. Keiner der Crovalimab-Patienten zeigte ein entsprechendes Ereignis.

## EQ-5D VAS

Tabelle 9: EQ-5D VAS – Rücklaufquoten (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Zeitpunkt	Crovalimab			Eculizumab		
	Patienten N	unter Risiko	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten N	unter Risiko	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	44		44/44 (100,0)	42		42/42 (100,0)
Woche 2	44		42/44 (95,5)	42		36/42 (85,7)
Woche 5	44		43/44 (97,7)	42		41/42 (97,6)
Woche 9	44		42/44 (95,5)	42		38/42 (90,5)
Woche 17	44		43/44 (97,7)	41		39/41 (95,1)
Woche 25	44		43/44 (97,7)	41		37/41 (90,2)

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten  
Quelle: Anhang 4-G

In der COMMODORE 1 betragen die Rücklaufquoten in der primären Behandlungsphase durchgehend mindestens 85,7 % in beiden Therapiearmen, womit die vom IQWiG geforderten 70 % erreicht werden (4). Die Responderanalysen zu Woche 25 berücksichtigen im Crovalimab-Arm 97,7 % und im Eculizumab-Arm 90,2 % der Patienten und sind somit aussagekräftig.

Tabelle 10: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Responderanalyse, Verbesserung um mindestens 15 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Studie	Patienten mit Ereignis		Statistische Analysen			
	n/N (%)		GRR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Crovalimab	Eculizumab				
COMMODORE 1	11/43 (25,6)	7/37 (18,9)	6,5 [-12,21; 24,02]	1,445 [0,501; 4,172]	1,339 [0,576; 3,112]	0,4948

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.  
 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: Anhang 4-G

Im Rahmen der COMMODORE 1 zeigt sich zum Ende der primären Behandlungsphase 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.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Tabelle 11: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Minimale Rücklaufquote (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Zeitpunkt	Crovalimab				Eculizumab			
	Patienten N	unter Risiko	Rücklaufquote n/N (%)		Patienten N	unter Risiko	Rücklaufquote n/N (%)	
Baseline	44		44/44 (100,0)		42		42/42 (100,0)	
Woche 2	44		42/44 (95,5)		42		36/42 (85,7)	
Woche 5	44		43/44 (97,7)		42		41/42 (97,6)	
Woche 9	44		43/44 (97,7)		42		38/42 (90,5)	
Woche 17	44		43/44 (97,7)		41		39/41 (95,1)	
Woche 25	44		43/44 (97,7)		41		37/41 (90,2)	

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: Anhang 4-G

In der COMMODORE 1 betragen die Rücklaufquoten in der primären Behandlungsphase durchgehend mindestens 85,7 % in beiden Therapiearmen, womit die vom IQWiG geforderten 70 % erreicht werden (4). Die Responderanalysen zu Woche 25 berücksichtigen im Crovalimab-Arm 97,7 % und im Eculizumab-Arm 90,2 % der Patienten und sind somit aussagekräftig.

Tabelle 12: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Responderanalysen, Verbesserung um 10 Punkte bzw. 10 % (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Skala	Patienten mit Ereignis		Statistische Analysen			
	n/N (%)		GRR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Crovalimab	Eculizumab				
Körperliche Funktion	11/43 (25,6)	5/37 (13,5)	12,1 [-5,97; 28,79]	2,168 [0,683; 6,883]	1,914 [0,727; 5,038]	0,1829
Rollenfunktion	11/43 (25,6)	5/37 (13,5)	12,1 [-6,48; 28,61]	2,168 [0,683; 6,883]	1,893 [0,724; 4,951]	0,1829
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	16/43 (37,2)	6/37 (16,2)	21,7 [1,87; 39,06]	3,146 [1,077; 9,193]	2,363 [1,036; 5,389]	0,0317

- a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test

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

Quelle: Anhang 4-G

Im Rahmen der COMMODORE 1 zeigt sich in der Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zum Ende der primären Behandlungsphase in Woche 25 ein statistisch signifikanter Vorteil im Crovalimab-Arm gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie. In den anderen beiden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich zu Woche 25 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Crovalimab- gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie.

## **FACIT-Fatigue**

Tabelle 13: FACIT-Fatigue – Rücklaufquoten (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Zeitpunkt	Crovalimab			Eculizumab		
	Patienten N	unter Risiko	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten N	unter Risiko	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	44		44/44 (100,0)	42		42/42 (100,0)
Woche 2	44		42/44 (95,5)	42		36/42 (85,7)
Woche 5	44		43/44 (97,7)	42		41/42 (97,6)
Woche 9	44		43/44 (97,7)	42		38/42 (90,5)
Woche 17	44		43/44 (97,7)	41		39/41 (95,1)
Woche 25	44		43/44 (97,7)	41		37/41 (90,2)

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten  
Quelle: Anhang 4-G

In der COMMODORE 1 betragen die Rücklaufquoten in der primären Behandlungsphase durchgehend mindestens 85,7 % in beiden Therapiearmen, womit die vom IQWiG geforderten 70 % erreicht werden (4). Die Responderanalysen zu Woche 25 berücksichtigen im Crovalimab-Arm 97,7 % und im Eculizumab-Arm 90,2 % der Patienten und sind somit aussagekräftig.

Tabelle 14: Ergebnisse für FACIT-Fatigue – Responderanalyse, Verbesserung um 8 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation; COMMODORE 1, Datenschnitt: 31. Mai 2023)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			GRR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Crovalimab	Eculizumab				
COMMODORE 1	10/43 (23,3)	1/37 (2,7)	21,0 [4,29; 35,83]	11,005 [1,338; 90,495]	n. b.	0,0074
<p>a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.                      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: Anhang 4-G</p>						

In der COMMODORE 1 war zu Woche 25 (Ende der primären Behandlungsphase) eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue von Patienten mit Crovalimab- gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie nachweisbar. So zeigte sich bei 23,3 % der Patienten unter Crovalimab gegenüber 2,7 % unter Eculizumab eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 8 Punkten in ihrer Fatigue-Symptomatik. Aufgrund der niedrigen Responderanzahl im Eculizumab-Arm kann kein relatives Risiko berechnet werden. Ergänzend kann das relative Risiko unstratifiziert berechnet werden und liegt dann bei 8,61 [1,16; 64,10].

## Verträglichkeit

### Generelle Verträglichkeit

Tabelle 15: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus COMMODORE 1 (Verträglichkeitspopulation; Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Endpunkte	Patienten mit Ereignis		Statistische Analysen			
	Crovalimab n/N (%)	Eculizumab n/N (%)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR D. [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit UE	35/44 (79,5)	28/42 (66,7)	0,129 [-0,057; 0,315]	1,94 [0,73; 5,15]	1,193 [0,919; 1,549]	0,1849
Patienten mit UE Grad ≥ 3	8/44 (18,2)	1/42 (2,4)	0,158 [0,035; 0,281]	9,11 [1,09; 76,39]	7,636 [0,998; 58,459]	0,0503
Patienten mit UE Grad 3	7/44 (15,9)	1/42 (2,4)	0,135 [0,018; 0,253]	7,76 [0,91; 66,05]	6,682 [0,858; 52,017]	0,0697
Patienten mit UE Grad 4	1/44 (2,3)	0/42 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Patienten mit UE Grad 5	0/44 (0,0)	0/42 (0,0)	-	-	-	-
Patienten mit SUE	6/44 (13,6)	1/42 (2,4)	0,113 [0,001; 0,224]	6,47 [0,74; 56,27]	5,727 [0,720; 45,586]	0,0991
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0/44 (0,0)	0/42 (0,0)	-	-	-	-

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

Abkürzungen: ARR: Absolute 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: Anhang 4-G

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

Im Rahmen 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 1 zeigte sich für den Anteil der Patienten mit UE jeglichen Grades kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Crovalimab-Arm (79,5 %) und dem Eculizumab-Arm (66,7 %) (RR [95 %-KI]: 1,193 [0,919; 1,549]). Die Mehrheit der aufgetretenen UE war milden bis moderaten Grades und bildete sich in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt größtenteils zurück (Crovalimab-Arm 92,4 % vs. Eculizumab-Arm 92,4 %) (siehe Anhang 4-G).

Die am häufigsten berichtete SOC in beiden Studienarmen war „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 43,2 % der Patienten unter Crovalimab vs. 40,5 % 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 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]: 7,636 [0,998; 58,459]). Die UE Grad  $\geq 3$  waren sowohl im Crovalimab-Arm (90,9 %) als auch im Eculizumab-Arm (100,0 %) bis auf ein Ereignis im Crovalimab-Arm vollständig reversibel. Bis auf ein UE Grad 4 im Crovalimab-Arm (Neutropenie) waren alle Ereignisse vom Schweregrad 3.

Im Crovalimab-Arm wurde am häufigsten über das Ereignis „Neutropenie“ berichtet, das bei 2 Patienten (4,5 %) auftrat. Kein weiteres UE Grad  $\geq 3$  auf PT-Ebene trat bei mehr als einem Patienten (2,3 %) auf (siehe Anhang 4-G).

#### *Patienten mit UE Grad 5*

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 an Studientag 211 aufgrund von Darmkrebs (5).

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

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]: 5,727 [0,720; 45,586]). 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 (siehe Anhang 4-G).

#### *Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE*

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

## Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 16: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit aus COMMODORE 1 (Verträglichkeitspopulation; Datenschnitt: 31. Mai 2023)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis		Statistische Analysen			
	n/N (%)		ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>UE von besonderem Interesse</b>						
Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (Typ-III-Immunkomplex-Reaktion)	7/44 (15,9)	0/42 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<b>Ausgewählte UE<sup>b</sup></b>						
Reaktion an der Injektionsstelle	4/44 (9,1)	0/42 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	6/44 (13,6)	0/42 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis	19/44 (43,2)	17/42 (40,5)	0,027 [-0,181; 0,236]	1,12 [0,47; 2,63]	1,067 [0,647; 1,758]	0,7995
Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III	4/44 (9,1)	0/42 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<p>a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.</p> <p>b: Ergänzend zu den im Studienprotokoll präspezifizierten AESI werden auch die im Studienbericht (5) aufgeführten ausgewählten UE (selected AE) dargestellt, welche für die in der Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen zutreffend sind.</p> <p>Abkürzungen: ARR: Absolute 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</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>						

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

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

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

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 18,2 % der Patienten unter Crovalimab und keinem 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 (5). 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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) (19).

#### *Reaktion an der Injektionsstelle*

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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

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

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.

#### *Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis*

Im Rahmen der COMMODORE 1 traten „Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis“ bei 43,2 % der Patienten unter Crovalimab- sowie bei 40,5 % 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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Es wurden in keinem Arm Fälle von Infektionen mit *Neisseria meningitidis*, einschließlich Meningokokken-Meningitis, berichtet (5). 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 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. Im Eculizumab zeigten sich keine entsprechenden Ereignisse.

Der für die Studie am häufigsten berichtete PT war „Reaktion an der Injektionsstelle“, welcher 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, die zuvor bereits mit einem C5-Inhibitor behandelt wurden, gut vertragen wurde.

## **Subgruppenanalysen**

Tabelle 17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalyse 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)	0,1980	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	0,1419	n. i.	0,8681	0,4730	-	-
Patienten mit UE Grad ≥ 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: Anhang 4-G

In der COMMODORE 1 waren sämtliche Interaktions-p-Werte nicht signifikant und es wurde somit keine Subgruppe als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

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

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens von Crovalimab für die patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit

Endpunkt/ Kategorie	COMMODORE 1 Crovalimab [95 %-KI] p-Wert	vs.	Eculizumab	Effektschätzer	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	n. b.				Kein Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>					
Transfusionsvermeidung	RR = 0,971 [0,872; p = 0,9241			1,081]	Kein Zusatznutzen
Durchbruchhämolyse	RR = 0,648 [0,202; p = 0,4052			2,078]	Kein Zusatznutzen
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse	RR = [n. p = 0,3173	b.;	n.	n. b. b.]	Kein Zusatznutzen

EQ-5D VAS	RR = 1,339 [0,576; p = 0,4948	3,112]	Kein Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>			
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rollenfunktion RR = 1,893 [0,724; p = 0,1829</li> <li>• Körperliche RR = 1,914 [0,727; p = 0,1829</li> </ul>	4,951] Funktion 5,038]	Kein Zusatznutzen
	Allgemeiner RR = 2,363 [1,036; p = 0,0317	Gesundheitszustand/ Lebensqualität 5,389]	
FACIT-Fatigue	RR= n. b. [n. b.; n. b.]* p = 0,0074		Zusatznutzen, Ausmaß: unklar
<b>Generelle Verträglichkeit</b>			
Patienten mit UE	1,193 [0,919; p = 0,1849	1,549]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad ≥ 3	7,636 [0,998; p = 0,0503	58,459]	
Patienten mit UE Grad 3	6,682 [0,858; p = 0,0697	52,017]	
Patienten mit UE Grad 4	n.b.		
Patienten mit UE Grad 5	-		

Patienten mit SUE	5,727 [0,720; p = 0,0991	45,586]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	-	
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; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis * stratifiziertes RR nicht berechenbar; unstratifiziertes RR: 8,61 [1,16; 64,10]		

Auch unter Berücksichtigung dieser korrigierten Ergebnisse der Nichtunterlegenheitsstudie 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 eine weiterhin stabile Krankheitskontrolle bei Patienten, die zuvor mit einer etablierten C5i-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 gesamthaft nicht belegt.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A24-94 - Crovalimab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, 2024.
2. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*; 99(5):922–9, 2014. doi: 10.3324/haematol.2013.093161.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). ICD-10: D59.5: ICD-10: D59.5; Stand September 2024.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 7.0; ISBN: 9783981526554. 7.0. Aufl. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2023.
5. 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.
6. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2019-07-25\_Modul4A\_Ravulizumab: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation Crovalimab: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024446/piasky-r> [aufgerufen am: 30.08.2024].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-152 Crovalimab zur Behandlung von Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, 2023.
9. Roche Pharma AG. Modul 3A Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Crovalimab (Piasky®): Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, 2024.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A19-59 - Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, 2019.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A21-125 - Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, 2021.
12. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022477> [aufgerufen am: 22.07.2024].
13. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/010559> [aufgerufen am: 22.07.2024].

14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): ICD-10: D59.5, Stand Juni 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 11.12.2023].
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, 2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten), 2022.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. G22-07 - Pegcetacoplan - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0, 2022.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten), 2022.
19. 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].

## Nachgereichte Stellungnahme nach mündlicher Anhörung

Datum	30.01.2024
Stellungnahme zu	Crovalimab/Piasky
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Nachreichung von Informationen zu neu eingereichten Daten im Rahmen der Stellungnahme

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der mündlichen Anhörung beim G-BA vom 27.01.2025 zur Nutzenbewertung von Crovalimab (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) wurde Roche aufgefordert, weitere Informationen zu den mit der Stellungnahme neu eingereichten Analysen zur COMMODORE 1-Studie nachzureichen. Selbstverständlich legen wir nachfolgend dar, weshalb sämtliche ursprünglich mit dem Dossier vorgelegten Daten der COMMODORE 1 fehlerhaft waren und somit ausschließlich die mit der Stellungnahme vorgelegten Ergebnisse für die Nutzenbewertung heranzuziehen sind.</p> <p>Der Einschluss in den randomisierten Teil der COMMODORE 1-Studie wurde aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet (Randomisierung des letzten Patienten am 02. November 2022). Der primäre Datenschnitt vom 16.11.2022 wurde für die Studie daraufhin so gewählt, dass er parallel zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts der planmäßig ausgelesenen Studie COMMODORE 2 erfolgte. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 16.11.2022 sind in den jeweiligen Studienberichten (die mit dem Dossier eingereicht wurden) zu finden.</p> <p>Das Vorziehen des primären Datenschnitts der COMMODORE 1 hatte zur Folge, dass zu diesem Zeitpunkt noch nicht alle Patienten der COMMODORE 1 den Zeitpunkt "Woche 25" erreicht hatten, der dem Ende der für die Nutzenbewertung relevanten vergleichenden Phase entspricht. Um eine umfassende Bewertung der Ergebnisse zu gewährleisten, traf Roche die Entscheidung, den Datenschnitt vom 31.05.2023 im Dossier darzustellen, so dass die Beobachtungen aller</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>randomisierten Patienten bis Woche 25 in die Analysen einfließen konnten. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG in dessen Nutzenbewertung A24-94 als sachgerecht eingestuft.</p> <p>Die von einem externen Dienstleister speziell für die Nutzenbewertung erstellten Analysen waren jedoch von einem Programmierfehler betroffen, wodurch die den Analysen zugrundeliegenden Programme nicht mit dem vollständigen Datenbereich verknüpft wurden. In diesem Zusammenhang wurden die Attribute dieser Verknüpfung („SASLibRef“) unvollständig spezifiziert und die Definition der Metadaten („autoexec.sas“) war beeinträchtigt. Dadurch wurden versehentlich Datensätze verwendet, welche nicht sämtliche Datenbereinigungsaktivitäten durchlaufen hatten und für welche noch zusätzliche Daten aus der vergleichenden Phase gesammelt wurden. Die manuell erstellten Fußnoten der Outputs erlaubten damit nicht, auf den tatsächlich verwendeten Datensatz zurückzuschließen.</p> <p>Im Rahmen der Untersuchung einer spezifischen Frage aus der Nutzenbewertung zu den Zensierungen stellte Roche diesen Fehler fest. Nach Kenntnisnahme dieses Sachverhalts kontaktierte Roche umgehend den G-BA telefonisch, kommunizierte den Sachverhalt offen und transparent und setzte ihn darüber in Kenntnis, dass im Rahmen der Stellungnahme sämtliche Ergebnisse der COMMODORE 1 neu eingereicht werden würden.</p> <p>Die in der Stellungnahme enthaltenen Daten entsprechen somit nun den für das Dossier initial geplanten Analysen auf dem vollständig bereinigten Datenschnitt vom 31.05.2023. Die Ergebnisse zeigen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weiterhin die Gleichwertigkeit von Crovalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Eculizumab. Mit Ausnahme der signifikanten Responderanalyse des FACIT-Fatigue Fragebogens zeigen sich keine neuen signifikanten Effekte. Aufgrund der Gleichwertigkeit von Crovalimab mit der zVT Eculizumab ist ein Zusatznutzen von Crovalimab nicht belegt.	Das IQWiG wurde mit einer ergänzenden Bewertung im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 beauftragt. Für die Nutzenbewertung wurden nachgereichten, korrigierten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 herangezogen.

## 5.2 Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	03. Januar 2025
Stellungnahme zu	Crovalimab (Piasky®)
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Crovalimab (Piasky®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 16.12.2024 veröffentlicht wurde [1].</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen oder bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Pegcetacoplan für den europäischen Markt, welches sowohl zur Behandlung von PNH-Patienten (Komplement-vorbehandelt und nicht-vorbehandelt) eingesetzt wird.</p> <p>Da es im Rahmen dieses Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der PNH von allgemeiner Bedeutung sind, beteiligt sich Sobi im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Crovalimab.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu Aspekten der Epidemiologie wie dem Inzidenz- und Prävalenzgeschehen, der Herleitung der Zielpopulation sowie des Studiendesigns wie im Dossier des pharmazeutischen Herstellers dargestellt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.10 und II.11	<p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung Seite II.10 und II.11 [1]</b></p> <p>„Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten unterschätzt. [...] Der pU berücksichtigt in diesem Schritt die gesamte von ihm geschätzte Inzidenz der PNH. Er beschreibt, dass dieses Vorgehen eine leichte Überschätzung bedingt, weil nicht alle Patientinnen und Patienten bei Diagnosestellung unmittelbar eine Therapie beginnen müssen. Gemäß der Fachinformation [1] kommen neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Crovalimab infrage, wenn sie von einer Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine HDA hinweisen, betroffen sind. Ein unterschätzender Aspekt ist hingegen, dass durch das Vorgehen des pU nur neu erkrankte Patientinnen und Patienten innerhalb 1 Jahres zu betrachten, diejenigen aus früheren Diagnosejahren unberücksichtigt bleiben.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1,3 Fällen pro 1 Millionen Einwohner laut DGHO [2]. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan im Jahr 2024 wurde eine retrospektive Analyse basierend auf Routinedaten mit einer Stichprobe von 3.862.859 Versicherten in Deutschland im Zeitraum</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>01.01.2018 – 31.12.2019 der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen. Wie diese Auswertung zeigt, liegt die 1-Jahres-Inzidenz bei der PNH in Deutschland bei 4,7 Patienten mit neu diagnostizierter PNH pro ein Million Einwohner und liegt damit deutlich oberhalb der Angabe in der DGHO. Unter Berücksichtigung möglicher Unsicherheiten dieser Hochrechnung, wurde eine Spanne nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet, sodass eine 1-Jahres-Inzidenz von 2,8 bis 7,4 Fällen pro eine Million Einwohner angenommen werden kann. Diese repräsentative Auswertung ermöglicht Rückschlüsse auf die deutsche Gesamtbevölkerung zu schließen und Inzidenz sowie Prävalenz der PNH in Deutschland im Jahr 2019 abzuleiten [3].</p> <p>Grundsätzlich stimmt Sobi der Nutzenbewertung des IQWiG zu, da sich im Rahmen der Herleitung der Inzidenz allein schon aufgrund der variierenden Angaben nationaler und internationaler PNH-Inzidenzraten diverse Limitationen ergeben und somit die Schätzung der Inzidenz in Deutschland nur unter gewisser Unsicherheit möglich ist.</p> <p>Sobi verweist in diesem Zusammenhang auf Hochrechnungen basierend auf Krankenkassendaten, die eine robuste Schätzung inzidenter wie prävalenter PNH-Patienten in Deutschland ermöglichen [3-5]. Der G-BA bestätigt diese Angaben jeweils im Beschluss und bekräftigt damit die oben beschriebene Methode zur Herleitung der Inzidenz, Prävalenz und GKV-Zielpopulation basierend auf GKV-Routinedaten [6, 7].</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen (Beschluss vom 6. Februar 2020) und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Beschluss vom 18. März 2022) mit PNH zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, stellt jedoch insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit ambulanter Diagnose eine Unterschätzung dar.</p> <p>Aus diesem Grund werden die in den im vergleichbaren Anwendungsgebiet gefassten Beschlüssen gemachten Angaben zu den Patientinnen und Patienten in den Patientenpopulationen a) und b) trotz vorhandener Unsicherheiten und abweichender Alters- bzw. Gewichtsgrenzen als bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation betrachtet als die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.10 und II.11	<p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung Seite II.10 und II.11 [1]</b></p> <p>„Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten unterschätzt. [...] In der vom pU für die Prävalenz herangezogenen Untersuchung [5] wurden PNH-Patientinnen und Patienten ausschließlich über das Vorliegen einer stationären Diagnose identifiziert. Dadurch bleiben Patientinnen und Patienten mit einer ambulanten Diagnose unberücksichtigt, sodass die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit PNH auch höher liegen kann. Dadurch bleiben – im Vergleich zu GKV-Routinedatenanalysen basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) aus früheren Verfahren [9,10] – z. B. Patientinnen und Patienten mit ausschließlich ambulanten Diagnosen unberücksichtigt. In den InGef-Analysen wurden bereits deutlich höhere Prävalenzen ermittelt als vom pU angesetzt (zuletzt in Höhe von bis zu 28,1 Fälle pro 1 Mio. Personen; bezogen auf erwachsene gesetzlich Versicherte) [10].“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Grundsätzlich stimmt Sobi der Nutzenbewertung des IQWiG zu, da in der Literatur zum Teil sehr variierende Angaben zur Prävalenz der PNH bestehen und Referenzen zum deutschen Versorgungsgeschehen limitiert sind. Wie bereits erläutert können Prävalenzangaben, mittels GKV-Routinedaten (z.B. über eine Auswertung der InGef-Forschungsdatenbank) ermittelt werden. Da diese Methodik im Rahmen bisheriger Verfahren</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen (Beschluss vom 6. Februar 2020) und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Beschluss vom 18. März 2022) mit PNH zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, stellt jedoch insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit ambulanter Diagnose eine Unterschätzung dar.</p> <p>Aus diesem Grund werden die in den im vergleichbaren Anwendungsgebiet gefassten Beschlüssen gemachten Angaben zu</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anerkannt und bestätigt ist [6, 7], begrüßt Sobi den Verweis des IQWiG auf die Herleitung mittels GKV-Routinedatenanalysen. Dieses Vorgehen ist aus Sicht Sobi's ein adäquates Vorgehen zur Einschätzung der Prävalenz in Deutschland, um trotz variierender Prävalenzraten in der Literatur, adäquate und robuste Angaben zur prävalenten PNH-Patienten in Deutschland ableiten zu können [3].</p>	<p>den Patientinnen und Patienten in den Patientenpopulationen a) und b) trotz vorhandener Unsicherheiten und abweichender Alters- bzw. Gewichtsgrenzen als bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation betrachtet als die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers.</p>
Seite I.42	<p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung Seite I.42: Symptomatik (gemessen anhand des PGIS) [1]</b></p> <p>„Der PGIS wurde in der Studie COMMODORE 2 lediglich zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum PGIS sind für die Nutzenbewertung daher nicht verwertbar. In der Studie COMMODORE 1 wurde der Endpunkt nicht erhoben.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es ist nachvollziehbar, dass das IQWiG die Operationalisierung vom Patient Global Impression of Severity (PGIS) als unzureichend ansieht, weshalb die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Grundsätzlich ist der PGIS jedoch ein im Anwendungsgebiet der PNH-Patienten patientenrelevanter und anerkannter Endpunkt, um die PNH-assoziierten Symptomatik zu ermitteln.</p>	<p>Der PGIS ist eine aus einem Item bestehende Skala, anhand derer die Ausprägung der PNH-assoziierten Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten bewertet wird. Der PGIS wurde in der Studie COMMODORE 2 lediglich zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum PGIS werden daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.45 und I.46	<p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung Seite I.45 und I.46 [1]</b></p> <p>„Zum einen ist die Validität des EORTC QLQ-C30 im vorliegenden Anwendungsgebiet unklar. [...] Ungeachtet dessen sind die Fragebogen der EORTC gemäß Manual [21] grundsätzlich in Gänze mit allen Skalen validiert und demzufolge auch vollständig zu erheben und darzustellen. Zwar wäre es laut Vorgaben der EORTC auch möglich, ausschließlich die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 heranzuziehen und auszuwerten, da diese als eigenständiger Fragebogen EORTC QLQ-F17 validiert sind [22]. Dieser umfasst aber zusätzlich zu den drei vom pharmazeutischen Hersteller in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 erhobenen Skalen auch die Skalen zu emotionaler Funktion, kognitiver Funktion und sozialer Funktion. Die vom pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Skalen bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht vollständig ab. Sie werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Sowohl für die Ermittlung der Morbidität als auch zur Ableitung von Effekten auf die Lebensqualität wird der Endpunkt EORTC QLQ-C30 im Anwendungsgebiet der PNH herangezogen und akzeptiert [6-9]. Zur Beurteilung der Morbidität werden typischerweise die Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit) des Fragebogens herangezogen, während die Lebensqualität mittels der Funktionsskalen (Körperliche Funktion,</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion) erhoben wird [10]. Außerdem umfasst der Fragebogen eine globale Skala („Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“) sowie weitere einzelne Items zu Symptomen. Grundsätzlich ist der Fragebogen validiert und die Erhebung patientenberichteter Endpunkte mittels EORTC QLQ-C30 kann damit im vorliegenden Anwendungsgebiet der Nutzenbewertung von Crovalimab als sachgemäß und patientenrelevant eingeordnet werden. So beschreibt das IQWiG folgerichtig, dass der „Fragebogen der EORTC [...] grundsätzlich in Gänze mit allen Skalen validiert“ ist [10].</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller stellt jedoch lediglich die Funktionsskalen körperliche Funktion und Rollenfunktion dar, sowie die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, sodass keine vollständige Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegt. Im Allgemeinen ist der gesamte Kernfragebogen zu erheben und daher die Auswahl der Skalen nicht nachvollziehbar. Eine Validierung der Einzelskalen bzw. Items im Anwendungsgebiet erfolgt ebenfalls nicht, sodass unklar ist, warum eine isolierte Betrachtung einzelner Skalen erfolgte.</p> <p>Grundsätzlich ist der Fragebogens EORTC QLQ-C30 und insbesondere die Funktionsskalen nach Ansicht von Sobi valide und patientenrelevant und stellt daher eine geeignete Methode dar, um die Lebensqualität von PNH-Patienten zu erheben.</p>	<p>Die Symptomatik wurde in der Studie COMMODORE 2 anhand der EORTC Item List 40 (EORTC IL40) sowie anhand des Patient Global Impression of Severity Survey (PGIS) erhoben.</p> <p>Bei der EORTC IL40 handelt es sich um eine Itemliste mit 6 Skalen zu den Symptomen Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie erektile Dysfunktion. Die isolierte Verwendung einer Itemliste ohne die Erhebung des Kernfragebogens ist nicht sachgerecht. Die Itemliste EORTC IL40 wird daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A24-94. Version: 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1900.* 2024; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7972/2024-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crovalimab\\_D-1102.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7972/2024-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Crovalimab_D-1102.pdf).
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie 2024*; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
3. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pegcetacoplan (Aspaveli®). Modul 3B. Stand: 31.05.2024. Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.* . 2024; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7704/2024\\_05\\_31\\_Modul3B\\_Pegcetacoplan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7704/2024_05_31_Modul3B_Pegcetacoplan.pdf).
4. Novartis Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Iptacopan (Fabhalta®). Modul 3A. Vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.* . 2024; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7769/2024\\_06\\_26\\_Modul3A\\_Iptacopan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7769/2024_06_26_Modul3A_Iptacopan.pdf).
5. Novartis Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Iptacopan (Fabhalta®). Modul 3B. Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.* . 2024; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7770/2024\\_06\\_26\\_Modul3B\\_Iptacopan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7770/2024_06_26_Modul3B_Iptacopan.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten) vom 22. November 2024.* 2024; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6909/2024-11-22\\_AM-RL-XII\\_Pegcetacoplan\\_D-1045.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6909/2024-11-22_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-1045.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) vom 19. Dezember 2024.* 2024; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6963/2024-12-19\\_AM-RL-XII\\_Iptacopan\\_D-1075.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6963/2024-12-19_AM-RL-XII_Iptacopan_D-1075.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 vom 06. Februar 2020.* 2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06\\_AM-RL-XII\\_Ravulizumab\\_D-463\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten) vom 15. September 2022.* 2022; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Pegcetacoplan\\_D-770\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_BAnz.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 VerfO. Wirkstoff: Pegcetacoplan. Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten. 2024; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7707/2024-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Pegcetacoplan\\_D-1045.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7707/2024-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-1045.pdf).

### 5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.01.2025
Stellungnahme zu	Crovalimab (Plasky)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Crovalimab (Piasky) von Roche Oharma AG veröffentlicht.</p> <p>Crovalimab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der G-BA unterteilt in Patientinnen und Patienten 1) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, sowie Patientinnen und Patienten, 2) die einen C5-Inhibitor seit <math>\geq 6</math> Monaten erhalten und klinisch stabil sind. Für beide Patientengruppen legt der G-BA Eculizumab oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für die Patientengruppe 1) sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Patientengruppe 2) wird in die Subgruppen 2a) Erwachsene sowie 2b) pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren unterteilt. Für die Subgruppe 2a) leitet das IQWiG einen geringeren Nutzen ab, wohingegen für die Subgruppe 2b) der Zusatznutzen nicht belegt sei. Für die Nutzenbewertung legt der Hersteller eine offene, randomisierte kontrollierte Studie vor, wofür dieser jedoch fragestellenübergreifend keinen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>
<b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</b></p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>Hinsichtlich der Patientengruppe b) steht in der Gesamtbetrachtung basierend auf den mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Auswertungen einem Vorteil von Crovalimab im Endpunkt Fatigue ein Nachteil im Endpunkt schwere UE gegenüber.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die einen C5-Inhibitor seit <math>\geq 6</math> Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt ist.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

#### 5.4 Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	06.01.2024
Stellungnahme zu	Crovalimab (Piasky®) Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1102
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2024 die Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Crovalimab (Piasky®) im Anwendungsgebiet veröffentlicht:</p> <p>Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg</p> <p>A. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse</p> <p>B. mit PNH, die einen Komplementkomponente-5 (C5)-Inhibitor seit <math>\geq 6</math> Monaten erhalten und klinisch stabil sind (1).</p> <p>Alexion Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Alexion) vermarktet die Wirkstoffe Eculizumab (Soliris®) und Ravulizumab (Ultomiris®), die zur Behandlung der PNH eingesetzt werden. Im Jahr 2024 wurde der neue Wirkstoff Danicopan (Voydeya®), der als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben, angewendet wird (2).</p> <p>Daher nimmt Alexion folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Crovalimab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I Seite: 45	<p><b><u>Definition der Durchbruchhämolyse</u></b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt zum Endpunkt der Durchbruchhämolyse in der Nutzenbewertung, dass die assoziierten Symptome zwar patientenrelevant sind, jedoch die vorliegende Operationalisierung dieses Endpunkts die Erhebung dieser Symptome mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Werts verknüpft. Dadurch sei nicht sichergestellt, dass tatsächlich alle Symptome, die im Rahmen einer Durchbruchhämolyse auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst werden (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Durchbruchhämolysen gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen der PNH-Therapie und können je nach Schweregrad lebensbedrohlich sein. Bei der Durchbruchhämolyse kommt es trotz Behandlung mit Komplementinhibitoren zu einem Wiederauftreten der hämolytischen Krankheitsaktivität. Dies bedeutet, dass aufgrund einer unzureichenden Komplementinhibition die intravasale Hämolyse wieder aktiv ist und die Erythrozyten hämolysiert werden. Durchbruchhämolyse bei Patientinnen und Patienten mit PNH ein</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinisch relevantes Ereignis dar, das mit dem Wiederauftreten von PNH-bedingten Symptomen und einer erheblichen Krankheitslast verbunden ist.</p> <p>Zur generellen Symptomatik zählen Fatigue, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe) oder Anämie. Hierbei ist das erhöhte Thromboserisiko sehr bedeutsam, da dieses mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist und die Einleitung von Notfallmaßnahmen erfordert. Grund für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse sind meist Komplement-aktivierende Situationen wie Infektionen oder eine Schwangerschaft (3).</p> <p>Es gibt unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Durchbruchhämolyse. Standardmäßig wird sie über Laborparameter definiert, wie in den Studien zu Ravulizumab gezeigt wurde. Hierbei dient die Lactatdehydrogenase (LDH) als der physiologische Marker der intravasalen Hämolyse. LDH ermöglicht in Kombination mit der symptomatischer Rückmeldung eine valide Operationalisierung dieses Endpunkts (4). Eine Durchbruchhämolyse kommt meist in Begleitung eines kurzfristigen starken Anstieg des LDH-Spiegels (5). Der LDH-Spiegel bei PNH-Patienten, die Anzeichen und Symptome einer intravaskulären Hämolyse zeigen, liegt bei dem 2- bis 10-fachen der oberen Normgrenze (6).</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Durchbruchhämolyse ist ein neues oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravasalen Hämolyse bei gleichzeitigem Anstieg von LDH <math>\geq 2 \times</math> ULN bei vorheriger LDH-Kontrolle von <math>&lt; 1,5 \times</math> ULN <math>\geq 1</math> (4).</p> <p>Die Definition der Durchbruchhämolyse über den LDH-Wert und die damit verbundene Symptomatik unterstützt damit die klinische Praxis entscheidend. Sie ermöglicht eine präzise Bewertung des Krankheitsverlaufs und eine fundierte Entscheidung über den zusätzlichen patientenindividuellen Therapiebedarf (5). Eine Reduktion der Häufigkeit von Durchbruchhämolyse führt direkt zu einer Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und Folgeschäden (4).</p> <p>Die Verfügbarkeit, Zuverlässigkeit und klinische Relevanz dieses Laborparameters machen ihn zu einem unverzichtbaren Bestandteil der Operationalisierung der Durchbruchhämolyse.</p> <p>Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Definition der Durchbruchhämolyse über den LDH-Wert nicht nur wissenschaftlich fundiert, sondern auch für die praktische Anwendung in der Patientenversorgung von hoher Relevanz ist. Damit stellt sie einen</p>	<p>Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in den Studien COMMODORE 1 und 2 definiert als das Auftreten von mindestens einem neuen oder sich verschlechternden Symptom oder Anzeichen einer intravasalen Hämolyse, wie Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Anämie (definiert als Hämoglobin <math>&lt; 10</math> g/dl), MAVE, Dysphagie oder erektile Dysfunktion, bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten LDH-Wertes <math>\geq 2 \times</math> ULN (nach vorheriger Abnahme auf <math>\leq 1,5 \times</math> ULN durch die Behandlung).</p> <p>Der Endpunkt Durchbruchhämolyse kann in geeigneter Operationalisierung, welche neben einer Erhöhung des LDH-Wertes auch das Auftreten von spürbaren Symptomen einer Hämolyse umfassen sollte, einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>In der vorgelegten Operationalisierung wird jedoch auch das Auftreten einer Anämie, definiert als ein Hämoglobinwert unter <math>10</math> g/dl, bei gleichzeitiger Erhöhung des LDH-Wertes als Ereignis im Endpunkt Durchbruchhämolyse gewertet. Ein ausschließlich auf Laborparametern (Hämoglobin- und LDH-Wert) basierender, asymptomatischer Befund wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der Endpunkt Durchbruchhämolyse wird daher in der vorgelegten Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen, weshalb die vorliegenden Daten als</p>

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	validen und patientenrelevanten Endpunkt dar, der zur Bewertung des Zusatznutzens von PNH-Therapien herangezogen werden sollte.	nicht geeignet beurteilt werden, um Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff Crovalimab. Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 16.12.2024. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a24-94\\_crovalimab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-94_crovalimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) [Zugriff 18.12.2024].
2. Fachinformation Voydeya, Alexion Pharma Germany GmbH. Stand Dezember 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024327> [Zugriff 18.12.2024].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 VerfO – Wirkstoff: Danicopan. Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie. Dossier. Modul 4A. 02.09.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7729/2024\\_05\\_28\\_Modul4A\\_Danicopan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7729/2024_05_28_Modul4A_Danicopan.pdf) [Zugriff: 20.12.2024].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 VerfO – Wirkstoff: Ravulizumab. Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie. Dossier. Modul 4A. 25.07.2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3181/2019-07-25\\_Modul4A\\_Ravulizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3181/2019-07-25_Modul4A_Ravulizumab.pdf) [Zugriff: 20.12.2024].
5. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
6. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009;113(26):6522-7.

## 5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	6. Januar 2025
Stellungnahme zu	Crovalimab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist das erste Verfahren zu Crovalimab (Piasky®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Crovalimab ist zugelassen als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.</li> <li>- bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.</li> </ul> <p>Crovalimab hat keinen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 948 1379 1326"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hohe Krankheitsaktivität</td> <td>Eculizumab oder Ravulizumab</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">stabile Erkrankung nach mind. 6 Monaten Vorbehandlung mit einem C5-Inhibitor</td> <td rowspan="2">Eculizumab oder Ravulizumab</td> <td rowspan="2">nicht belegt</td> <td rowspan="2">-</td> <td>Kinder und Jugendliche</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>geringerer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		Subgruppe	IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab oder Ravulizumab	nicht belegt	-		nicht belegt	-	stabile Erkrankung nach mind. 6 Monaten Vorbehandlung mit einem C5-Inhibitor	Eculizumab oder Ravulizumab	nicht belegt	-	Kinder und Jugendliche	nicht belegt	-	Erwachsene	geringerer	Anhaltspunkt	
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			Subgruppe	IQWiG																							
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																									
hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab oder Ravulizumab	nicht belegt	-		nicht belegt	-																								
stabile Erkrankung nach mind. 6 Monaten Vorbehandlung mit einem C5-Inhibitor	Eculizumab oder Ravulizumab	nicht belegt	-	Kinder und Jugendliche	nicht belegt	-																								
				Erwachsene	geringerer	Anhaltspunkt																								

Stellungnehmer: DGHO

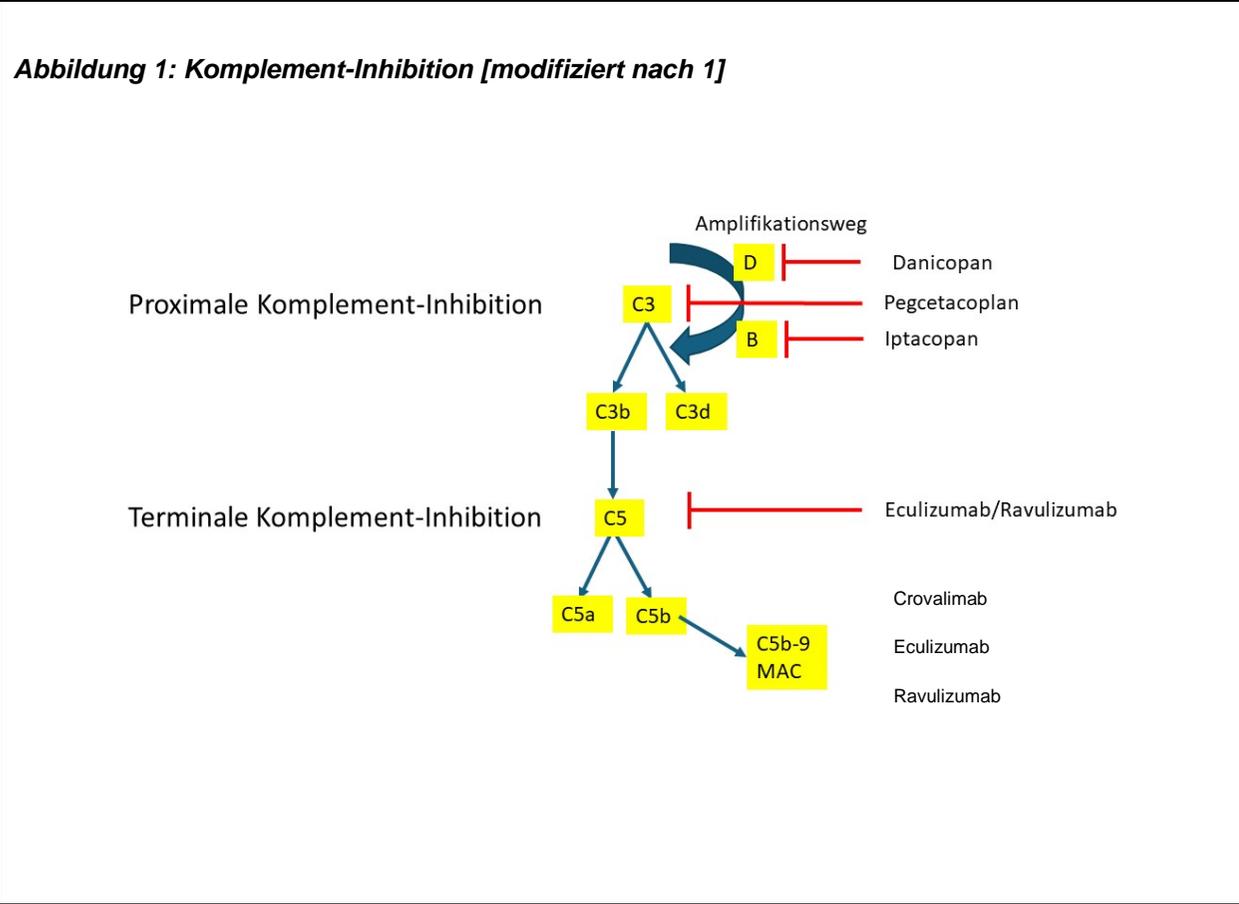
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Therapiestandard ist:<ul style="list-style-type: none"><li>○ nicht vorbehandelte Pat.: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Iptacopan</li><li>○ stabile Erkrankung nach mind. 6 Monaten Vorbehandlung mit einem C5-Inhibitor: Eculizumab oder Ravulizumab</li></ul></li><li>• Crovalimab ist ein Halbwertszeit-verlängerter Anti-C5-Antikörper, der nach einmaliger intravenöser Gabe im Verlauf subkutan verabreicht wird, was auch von Patienten selbständig durchgeführt werden kann. Basis der frühen Nutzenbewertung sind zwei randomisierte Studien, jeweils zum Vergleich von Crovalimab versus Eculizumab:<ul style="list-style-type: none"><li>○ nicht vorbehandelte Pat.: COMMODORE 2</li><li>○ vorbehandelte Pat. mit stabiler Erkrankung: COMMODORE 1.</li></ul>Die Ziele von COMMODORE 1 wurden im Studienverlauf geändert.</li><li>• Crovalimab zeigte in beiden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Eculizumab in Bezug auf Stabilisierung des Hämoglobin-Wertes, Transfusionsbedarf und Auftreten von Durchbruchhämolysen. Auch bei den Parametern der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Vergleichstherapie.</li><li>• Die Nebenwirkungsraten waren insgesamt nicht signifikant unterschiedlich. Erhöht war die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse in COMMODORE 1, die Nebenwirkungen spiegeln aber das erwartete Spektrum bei dieser Patientengruppe wider, waren sämtlich vorübergehend und am ehesten aufgrund der geringen Patientenzahl asymmetrisch verteilt. Die Umstellung von Eculizumab auf Crovalimab führte vor allem zu einer erhöhten Rate an Immunkomplexreaktionen, nicht zu einer erhöhten Abbruchrate.</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>Die im IQWiG-Bericht vorgeschlagene Subgruppenbildung für Kinder / Jugendliche ist angesichts der Seltenheit der Erkrankung in dieser Altersgruppe nicht sinnvoll.</li></ul> <p>Crovalimab erweitert die Zahl wirksamer Arzneimittel in der Therapie der PNH um einen weiteren C5-Inhibitor. Er ermöglicht eine Verlängerung der Therapieintervalle auf 4 Wochen und ermöglicht Pat. die selbständige Applikation. Bei Umstellung von Eculizumab auf Crovalimab ist das vermehrte Auftreten von Immunkomplexreaktionen zu beachten. Die Ausbildung von Immunkomplexen ist jedoch nicht spezifisch für Crovalimab und kann auch bei einer Umstellung von Crovalimab auf Eculizumab oder Ravulizumab auftreten.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden.</p> <p>Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie eher „unterdiagnostiziert“ ist [3].</p> <p>Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine oder mehrere Mutationen im PIG-A-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Eine zentrale Rolle spielt eine unkontrollierte Komplement-Aktivierung. Abbildung 1 stellt die pharmakologischen Angriffspunkte der aktuell zugelassenen und verfügbaren Komplement-Inhibitoren dar.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

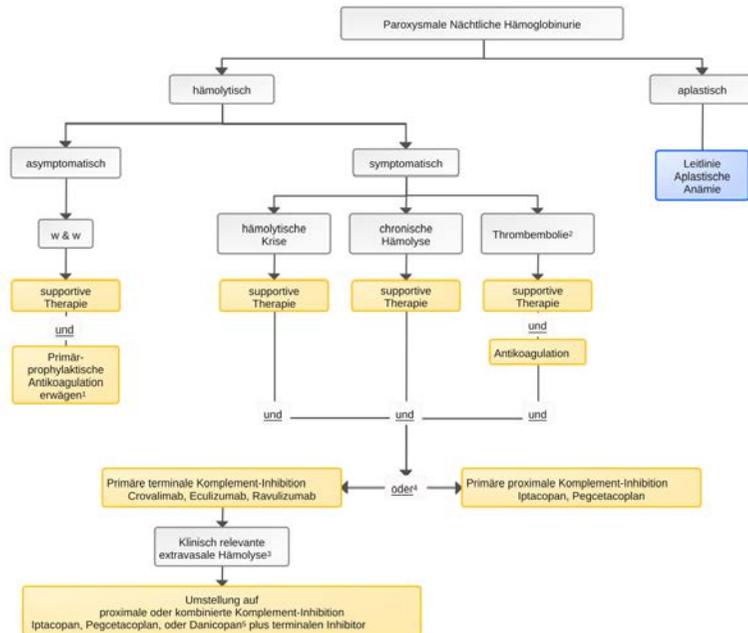


<b>3. Stand des Wissens</b>	
-----------------------------	--

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation in Risikosituationen. Oft entwickeln diese Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH.</p> <p>Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. war bisher die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt [1].</p> <p><b>Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]</b></p>	

## Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie



### Legende:

<sup>1</sup> Antikoagulation siehe Kapitel 6.2.1.2

<sup>2</sup> Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Kapitel 4.1.2)

<sup>3</sup> Im Fall eines thromboembolischen Ereignisses als PNH Erstmanifestation ist eine unmittelbare Unterbrechung der intravasalen Hämolyse (IVH) notwendig. Dies gelingt nach bisheriger Datenlage am zuverlässigsten durch die Gabe eines wirksamen terminalen Komplementinhibitors (z.B. Ravulizumab), da u.a. Thrombin direkt C3 und C5 aktivieren kann und auch Plasmin C5 aktiviert und so eine rasche C5-Blockade sinnvoll ist [41, 42];

<sup>4</sup> Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Kapitel 6.2.3.4).

<sup>5</sup> Entscheidungen zur Wahl der Erstlinientherapie sowie auch bei der Umstellung der Therapie von einem terminalen zu einem proximalen Komplement-Inhibitor sind oft schwierig und unübersichtlich. Ebenso ist die gewonnene Evidenzlage für eine solche Auswahl oft nicht ausreichend, dagegen sind Komplikationen bei der Behandlung im erweiterten Angebot der Komplement-Inhibition nicht einfacher geworden. Daher empfehlen die Autoren der Leitlinie eine vierwöchentlich stattfindende virtuelle Onlinekonferenz zum Thema PNH, Knochenmarkversagens-Erkrankungen und Aplastische Anämie (Teams-basierte Online-Konferenz. Bei Interesse Kontaktaufnahme mit Frau Jana Küpper; Tel.: 0241-80-80732; [jkuepper@ukaachen.de](mailto:jkuepper@ukaachen.de)). Ebenso sollten die Pat. mit PNH im Internationalen IPIG-Register und Pat. mit erworbener oder hereditärer AA und anderen Aplastischen Syndromen des Erwachsenenalters innerhalb des neu etablierten deutschen AABMF-Registers geführt werden. Dies gilt für alle, insbesondere aber die Pat., die mit den neu entwickelten Substanzen behandelt werden. Siehe auch Kapitel 6.2.3.7 und 6.2.3.8.

<sup>6</sup> Danicopan ist zugelassen nur in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab, nicht jedoch mit sonstigen Inhibitoren der terminalen Komplementkaskade

Ein effektiver, pharmakologischer Mechanismus zur Inhibition der Hämolyse ist der Einsatz von C5-Inhibitoren. Früher Standard war der monoklonale Antikörper Eculizumab, gefolgt von Ravulizumab, einem Antikörper mit längerer Halbwertszeit. Crovalimab ist nun ein weiterer monoklonaler Anti-C5-Antikörper, er bindet an ein anderes Epitop als Eculizumab oder Ravulizumab. Crovalimab wird nach

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>einer initialen intravenösen Gabe subkutan (s.c.) injiziert, die Abstände zwischen den einzelnen Applikationen in der Erhaltungstherapie betragen jeweils vier Wochen.</p> <p>Daten zum Einsatz von Crovalimab bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 3: Daten zu Crovalimab bei Pat. mit PNH</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Hb-Stabilisierung<sup>2</sup></th> <th>Durchbruch-hämolyse<sup>3</sup></th> <th>Transfusionsvermeidung<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COMMODO RE 2 [4]</td> <td>PNH, nicht vorbehandelt</td> <td>Eculizumab</td> <td>Crovalimab</td> <td>207</td> <td>60,9 vs 63,4<sup>5</sup> n. s.<sup>6</sup></td> <td>14,5 vs 10,4 n. s.</td> <td>68,1 vs 65,7 n. s.</td> </tr> <tr> <td>COMMODO RE 1 [5]</td> <td>PNH, vorbehandelt</td> <td>Eculizumab</td> <td>Crovalimab</td> <td>86</td> <td>70,3 vs 59,0<sup>5</sup> n. s.</td> <td>11,9 vs 11,4 n. s.</td> <td>81,0 vs 79,5 n. s.</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Vermeidung eines Abfalls des Hämoglobinwertes um <math>\geq 2</math>g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Rate in %; <sup>3</sup> Auftreten von <math>\geq 1</math> Symptom oder Zeichen intravasaler Hämolyse bei gleichzeitigem LDH Anstieg um das <math>\geq 2</math>fache des oberen Normwertes, nach vorherigem Abfall der LDH um das <math>\leq 1,5</math>fache des unteren Normwertes; <sup>4</sup> Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>6</sup> n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Crovalimab von der FDA im Juni 2024, von der EMA im August 2024 zugelassen.</p>		Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb-Stabilisierung <sup>2</sup>	Durchbruch-hämolyse <sup>3</sup>	Transfusionsvermeidung <sup>4</sup>	COMMODO RE 2 [4]	PNH, nicht vorbehandelt	Eculizumab	Crovalimab	207	60,9 vs 63,4 <sup>5</sup> n. s. <sup>6</sup>	14,5 vs 10,4 n. s.	68,1 vs 65,7 n. s.	COMMODO RE 1 [5]	PNH, vorbehandelt	Eculizumab	Crovalimab	86	70,3 vs 59,0 <sup>5</sup> n. s.	11,9 vs 11,4 n. s.	81,0 vs 79,5 n. s.	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb-Stabilisierung <sup>2</sup>	Durchbruch-hämolyse <sup>3</sup>	Transfusionsvermeidung <sup>4</sup>																			
COMMODO RE 2 [4]	PNH, nicht vorbehandelt	Eculizumab	Crovalimab	207	60,9 vs 63,4 <sup>5</sup> n. s. <sup>6</sup>	14,5 vs 10,4 n. s.	68,1 vs 65,7 n. s.																			
COMMODO RE 1 [5]	PNH, vorbehandelt	Eculizumab	Crovalimab	86	70,3 vs 59,0 <sup>5</sup> n. s.	11,9 vs 11,4 n. s.	81,0 vs 79,5 n. s.																			

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Crovalimab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht vorbehandelt: Eculizumab, Ravulizumab</li> <li>- über mindestens 6 Monate vorbehandelt: Eculizumab, Ravulizumab</li> </ul> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem derzeitigen Standard. In der Versorgung wird Ravulizumab häufiger eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die Daten von zwei internationalen Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht vorbehandelt: COMMODORE 2</li> <li>- über mindestens 6 Monate vorbehandelt: COMMODORE 1</li> </ul> <p>In beiden Studien wurde Eculizumab als Kontrollarm eingesetzt. Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt.</p> <p>Die präspezifizierte Datenschnitte erfolgten am 16. November 2022 für COMMODORE 2 und am 31. Mai 2023 für COMMODORE 1.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Mortalität war kein Endpunkt der beiden Zulassungsstudien. In COMMODORE 2 trat in beiden Studienarmen je 1 Todesfall, in COMMODORE 1 kein Todesfall im Beobachtungszeitraum auf.</p>	<p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie COMMODORE 2 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben basieren auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UE. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Studie COMMODORE 1 traten während der 24-wöchigen primären Behandlungsphase keine Todesfälle auf.</p>
	<p><b>4. 3. 2 Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit</b></p> <p>Die Vermeidung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieses Ziel wurde bei den nicht vorbehandelten Pat. in 65-70% der Pat., und bei</p>	<p>Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den vorbehandelten Pat. in etwa 80% erreichten. Hier zeigten sich in den beiden Studien und in beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede.	vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.  Eine Transfusionsfreiheit von Studienbeginn bis Woche 25 wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als eine langfristige Vermeidung von Transfusionen angesehen und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit zeigt sich in den Studien COMMODORE 1 und 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Eingesetzt wurden die validierten Fragebögen FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EORTC IL 40 und EQ-5D VAS, bei Kindern/Jugendlichen im Arm C von COMMODORE 2 der Fragebogen PedsQL MFS zur Erfassung der Fatigue.</p> <p>In keiner der Analysen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	<p>Die Lebensqualität wurde anhand der Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Weitere Skalen, wie die verbleibenden Funktionsskalen emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion sowie die Symptomskalen wurden nicht erhoben.</p> <p>Die Fragebögen der EORTC sind gemäß Manual grundsätzlich in Gänze mit allen Skalen validiert und demzufolge auch vollständig zu erheben und</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>darzustellen. Die vorgelegten Skalen bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht vollständig ab und sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab nicht geeignet.</p> <p>Der Fragebogen QLQ-AA/PNH wurde in der Studie COMMODORE 2 nur zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum QLQ-AA/PNH sind daher für die Nutzenbewertung von Crovalimab nicht geeignet.</p> <p>Insgesamt wurden für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Studien COMMODORE 1 und 2 keine geeigneten Daten vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Laborparameter</b></p> <p>Die Stabilisierung des Hämoglobinwertes und die Vermeidung von Durchbruchhämolysen waren Endpunkte der Zulassungsstudien. Hier zeigten sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Rate an Pat. mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes in COMMODORE 1 war im Crovalimab-Arm numerisch niedriger mit 70,3 vs 59,0, aber nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war definiert als das Auftreten von mindestens einem neuen oder sich verschlechternden Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse, wie Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Anämie (definiert als Hämoglobin &lt; 10 g/dl), MAVE, Dysphagie oder erektile Dysfunktion, bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten LDH-Wertes <math>\geq 2 \times</math> ULN (nach vorheriger Abnahme auf <math>\leq 1,5 \times</math> ULN durch die Behandlung).</p> <p>Der Endpunkt Durchbruchhämolyse kann in geeigneter Operationalisierung, welche neben einer Erhöhung des LDH-Wertes auch das Auftreten von spürbaren Symptomen einer Hämolyse umfassen sollte, einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>In der vorgelegten Operationalisierung wird jedoch auch das Auftreten einer Anämie, definiert als ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl, bei gleichzeitiger Erhöhung des LDH-Wertes als Ereignis im Endpunkt Durchbruchhämolyse gewertet. Ein ausschließlich auf Laborparametern (Hämoglobin- und LDH-Wert) basierender, asymptomatischer Befund wird als</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der Endpunkt Durchbruchhämolyse wird daher in der vorgelegten Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen, weshalb die vorliegenden Daten als nicht geeignet beurteilt werden, um Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten zu können.
	<p><b>4. 3. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>In COMMODORE 2 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> bei <b>17,8%</b> im Crovalimab- vs <b>24,6%</b> im Eculizumab-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.</p> <p>In COMMODORE 1 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei <b>18,2%</b> im Crovalimab- vs <b>2,4%</b> im Eculizumab-Arm, <math>p = 0,05</math>. Besonders zu beachten ist die erhöhte Rate von Immunkomplex-Reaktionen beim Wechsel von Eculizumab auf Crovalimab. Diese äußerten sich als Exanthem, Arthralgie und/oder Myalgie. Die erhöhte Nebenwirkungsrate führt nicht zu einer erhöhten Abbruchrate im Crovalimab-Arm.</p>	<p>In der Studie COMMODORE 2 zeigten sich hinsichtlich der Nebenwirkungen weder Vor- noch Nachteile für Crovalimab gegenüber Eculizumab.</p> <p>In der Studie COMMODORE-1 zeigte sich für den Endpunkt schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Crovalimab.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und orientiert sich im Wesentlichen am Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Subgruppenbildung aus der Studie COMMODORE 1 mit Differenzierung in Erwachsene vs Kinder / Jugendliche ist inhaltlich nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten, korrigierten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 herangezogen. Das IQWiG</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Anzahl von Kindern / Jugendlichen ist sehr niedrig. Soweit aus dem Dossier erkennbar, wurden aus dieser Subgruppe nur Pat. im Alter von 17 Jahren in die Studie aufgenommen.</p> <p>Einzigster, errechneter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in COMMODORE 1 bei Erwachsenen ist das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math>. Da diese gut beherrschbar sind und nicht zum Studienabbruch geführt haben, wird der Einfluss auf die Gesamtbewertung in IQWiG-Bericht als gering eingeschätzt.</p>	<p>wurde mit einer ergänzenden Bewertung dieser Auswertungen beauftragt. Abweichend von der Nutzenbewertung des IQWiG basierend auf den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten zieht das IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung keine separaten Schlussfolgerungen für Erwachsene und Kinder bzw. Jugendliche in der Patientengruppe b) (Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg mit PNH, die einen C5-Inhibitor seit <math>\geq 6</math> Monaten erhalten und klinisch stabil sind).</p>
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Crovalimab wird als Monotherapie gegeben.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Diskussion</b></p> <p>Crovalimab ist der dritte zugelassene C5 Inhibitor. Pharmakologisch unterscheidet er sich von Eculizumab und Ravulizumab durch ein unterschiedliches Bindungsepitop. Daher ist die Substanz auch bei der seltenen Variante Arg885 im C5-Molekül in der Hämolysebehandlung der PNH wirksam.</p> <p>Seit der Entwicklung und Studienplanung von Crovalimab hat sich die Behandlungssituation verändert. Die hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und orale Gabe von proximalen Komplement-Inhibitoren haben den Bedarf an Halbwertszeit-verlängerten Antikörpern reduziert. Das hatte auch zur Änderung der Studienziele von COMMODORE 1 geführt. Im Gesamtkontext der PNH-Therapie sind folgende Aspekte zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Hier wiederholen wir unsere Bewertung aus früheren Verfahren der frühen Nutzenbewertung: Die Endpunkte ‚Hämoglobin-Stabilisierung‘ und ‚Transfusionsvermeidung‘ sind patientenrelevant. In früheren Diskussionen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung war diese Einschätzung auch von Seiten der Patientenvertretung betont worden.</p> <p>Auch der Aspekt einer Reduktion der Zahl an Arztbesuchen ist patientenrelevant. Es ist bedauerlich, dass die bisher verfügbaren und validierten Instrumente der Lebensqualität nicht geeignet sind, diesen Punkt zu erfassen.</p>	<p>In der Studie COMMODORE 1 traten hinsichtlich der Mortalität traten keine Todesfälle auf. In der Studie COMMODORE 2 zeigten sich hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen weder</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Beim Wechsel von Eculizumab auf Crovalimab ist das vermehrte Auftreten von Immunkomplexreaktionen zu beachten. Sie werden beherrscht durch den Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika, topischen und ggf. systemischen Glukokortikoiden.</p> <p>Die Ausbildung von Immunkomplexen ist jedoch nicht spezifisch für Crovalimab und kann auch bei einer Umstellung von Crovalimab auf Eculizumab oder Ravulizumab auftreten [6].</p> <p><u>Was ist der beste C5 Inhibitor?</u></p> <p>Die Frage bleibt auch nach den COMMODORE-Studien weitgehend offen. Crovalimab ist dem Antikörper Eculizumab im Ergebnis als gleichwertig anzusehen, Daten zum direkten Vergleich versus Ravulizumab liegen nicht vor. Da in begleitenden Untersuchungen bereits eine vollständige Suppression von C5 im Plasma der Crovalimab-behandelten PNH-Patienten gezeigt werden konnte, konnten die für Eculizumab beobachteten pharmakokinetisch-bedingten Durchbruchhämolysen bei Crovalimab ähnlich wie bei Ravulizumab deutlich verbessert werden. Die bei Crovalimab-behandelten PNH-Patienten beschriebenen Durchbruchhämolysen treten somit ausschließlich pharmakodynamisch, d.h. im Rahmen von externen Komplement-aktivierenden Konditionen (CAC) wie Infektionen auf. Eine Bewertung dessen muss somit das Auftreten solcher CAC mit einbeziehen.</p> <p>Aufgrund der Wirkungsweise ist aber kein relevanter klinischer Unterschied in der Effektivität zu erwarten. Die Vorteile von Ravulizumab und Crovalimab gegenüber Eculizumab liegen eher in der Patientenunabhängigkeit, da bei Ravulizumab eine Verabreichung alle acht</p>	<p>Vor- noch Nachteile für Crovalimab gegenüber Eculizumab. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.</p> <p>In der Studie COMMODORE 1 zeigte sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil hinsichtlich des Symptoms Fatigue. Das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.</p> <p>Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigten sich in der Studie COMMODORE 1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich in der Studie COMMODORE 1 für Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wochen erfolgt und Crovalimab durch den Pat. selbst verabreicht werden kann, so dass keine therapeutischen ärztlichen Vorstellungen erfolgen müssen.</p> <p>Crovalimab erweitert die Zahl wirksamer Arzneimittel in der Therapie der PNH um einen weiteren C5-Inhibitor. Er ermöglicht eine Verlängerung der Therapieintervalle auf 4 Wochen. Bei Umstellung von Eculizumab auf Crovalimab ist das vermehrte Auftreten von Immunkomplexreaktionen zu beachten.</p>	<p>In der Gesamtschau ergibt sich in einer Abwägungsentscheidung, dass der Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab für die Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), nicht belegt ist.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023, Aktualisierung September 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID: 7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID: 7566002](#)
4. Röth A, He G, Tong H et al.: Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. Am J Hematol 99:1768-1777, 2024. DOI: [10.1002/ajh.27412](https://doi.org/10.1002/ajh.27412)
5. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS et al.: Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 99:1757-1767, 2024. DOI: [10.1002/ajh.27413](https://doi.org/10.1002/ajh.27413)
6. Röth A, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, Nishimura JI: Crovalimab in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment landscape. Immunotherapy Dec 2:1-12, 2024. DOI: [10.1080/1750743X.2024.2433410](https://doi.org/10.1080/1750743X.2024.2433410)

## 5.6 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	06. Januar 2025
Stellungnahme zu	Crovalimab / Piasky®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 16.12.2024 hat der G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Crovalimab veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch betroffenen pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH vertreibt mit Iptacopan einen Wirkstoff in der Indikation PNH und nimmt gemäß Kap. 5 § 19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Seite I.66 des Bewertungsberichts führt das IQWiG aus:</p> <p>„Definition der klinisch stabilen Erkrankung unter Behandlung mit Eculizumab</p> <p>Eine stabile Erkrankung war in der Studie COMMODORE 1 durch einen LDH-Wert, der die obere Grenze des Normbereichs zu Studienbeginn um nicht mehr als das 1,5-fache übersteigt sowie kein MAVE in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss definiert. Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobinwert <math>\leq 7</math> g/dl oder zwischen <math>&gt; 7</math> und <math>\leq 9</math> g/dl bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen und Symptomen einer Anämie (siehe oben) waren von der Studie ausgeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass die in der Studie COMMODORE 1 angelegten Kriterien insgesamt geeignet sind, eine überwiegend klinisch stabil eingestellte Patientenpopulation einzuschließen. Aus den Angaben im Dossier geht jedoch nicht eindeutig hervor, wie viele Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn PNH-Symptome aufwiesen. Aus den Werten der patientenberichteten Symptomfragebogen zu Studienbeginn kann jedoch geschlossen werden, dass zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eine Symptombelastung vorlag. Da die Behandlung mit C5-Inhibitoren aber keine Heilung der PNH bewirken kann, ist auch nicht zu erwarten, dass die unter vorheriger Eculizumab-Behandlung stabil eingestellten Patientinnen und Patienten symptomfrei sind. Allerdings ist anzumerken, dass ca. 23 % der Patientinnen und Patienten der Studie COMMODORE 1 im Jahr vor Studienbeginn</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transfusionen erhalten haben. Ob diese Patientinnen und Patienten daher tatsächlich unter Eculizumab stabil eingestellt waren, ist für diese Patientinnen und Patienten nicht vollständig beurteilbar. Da sich die Angabe jedoch auf die letzten 12 Monate (und nicht nur die vorausgesetzte Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit Eculizumab) bezieht, wird davon ausgegangen, dass weniger als 20 % der Studienpopulation im letzten halben Jahr vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten haben. Daher ist dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.“</p> <p>Wir stimmen dem IQWiG zu, dass eine Behandlung der PNH mit C5-Inhibitoren nicht zu einer Heilung der Erkrankung führt und Patienten unter der Therapie weiterhin Symptome aufweisen können. Die Leitlinien (1) sehen vor, dass eine Umstellung auf eine Eskalationstherapie nur bei Patienten erfolgt, die eine klinisch relevante extravasale Hämolyse bei gleichzeitigen klinisch relevanten Symptomen aufweisen. Es ist daher möglich, dass Patienten eine klinisch stabile Erkrankung aufweisen, die eine Fortsetzung der Therapie mit C5-Inhibitoren rechtfertigt und dennoch z.B. milde Symptome aufweisen können. Das betrifft insbesondere Symptome, die nicht prädiktiv für Major Adverse Vascular Events (MAVEs) sind, wie z.B. Müdigkeit, Hämoglobinurie, Schluckbeschwerden oder auch eine erektile Dysfunktion.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Crovalimab nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1 Onkopedia Leitlinien. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>. Zuletzt abgerufen am 06.01.2025

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Crovalimab**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Januar 2025

von 13:30 Uhr bis 14:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Schmidt

Frau Dr. Luig

Herr Martin

Herr Dr. Dolezal

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Dr. Höchsmann

Herr Prof. Dr. Röth

Herr Prof. Dr. Schubert

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Kiewning

Frau Hofmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Herr Fischer

Frau Dr. Salmen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Klebs

Herr Dr. Melzer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Crovalimab, eine Markteinführung, ein Wirkstoff zur Behandlung der PNH.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Dezember des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, als weitere pharmazeutische Unternehmer von Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH und Novartis Pharma GmbH erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Schmidt, Frau Dr. Luig, Herr Martin und Herr Dr. Dolezal, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Dr. Höchsmann – ich sehe sie nicht –, Herr Professor Dr. Röth, Herr Professor Dr. Schubert und Herr Professor Dr. Wörmann, für Swedish Orphan Biovitrum Frau Dr. Kiewning und Frau Hofmann, für Alexion Pharma Germany Herr Fischer und Frau Dr. Salmen, für Novartis Pharma Herr Dr. Klebs und Herr Dr. Melzer sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU das Wort für eine allgemeine Einführung, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Dolezal, bitte.

**Herr Dr. Dolezal (Roche):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, die für uns zentralen Punkt heute darlegen zu dürfen. Bevor ich damit beginne, möchte ich gerne meinen Kolleginnen und meinem Kollegen die Möglichkeit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen.

**Frau Dr. Luig (Roche):** Christina Luig, guten Tag. Ich bin für die medizinischen Aspekte des Dossiers verantwortlich.

**Frau Schmidt (Roche):** Sarah Schmidt, hallo. Ich habe das Dossier von Market-Access-Seite aus betreut.

**Herr Martin (Roche):** Cédric Martin mein Name. Guten Tag. Ich bin Teamleiter der Statistik.

**Herr Dr. Dolezal (Roche):** Danke schön. Kurz zu mir: Mein Name ist Elmar Dolezal, und ich bin Teamleiter im HTA-Bereich. – In der heutigen Anhörung sprechen wir über Crovalimab. Crovalimab ist für die Behandlung von therapienaiven Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und ebenso für PNH-Patienten zugelassen, die mit einem C5-Inhibitor vorbehandelt wurden und klinisch stabil sind.

Die PNH ist eine seltene Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, die Patienten in der Regel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr trifft. Sie verläuft chronisch, ist nicht heilbar und führt unbehandelt zu einer deutlich reduzierten Lebenserwartung. Zu den häufigsten Symptomen zählen zum Beispiel Fatigue und Atemnot, aber auch schwerwiegende Komplikationen wie Thrombosen können auftreten. Dementsprechend sind die Ziele einer Behandlung die Symptomreduktion und die Vermeidung von krankheitsbedingten Komplikationen.

Mit den mittlerweile etablierten C5-Therapien wie Eculizumab und Ravulizumab konnte erstmals eine Hämolysekontrolle bei PNH-Patienten erreicht und das Risiko für thromboembolische Ereignisse wirksam verringert werden. Allerdings ist für diese Therapien eine intravenöse Gabe erforderlich, für deren Applikation die Patienten in regelmäßigen Abständen Arzttermine wahrnehmen müssen. Und genau hier setzt Crovalimab an.

Crovalimab ist ein neuer C5-Inhibitor, der die Verlässlichkeit etablierter C5-Therapien aufweist, aber subkutan appliziert wird. Er ermöglicht mehrwöchige Pausen zwischen den Behandlungen und gibt gleichzeitig die Möglichkeit zur Selbstgabe zu Hause, wodurch Crovalimab PNH-Patienten mehr Flexibilität in ihrem Alltag bieten kann. Die mit dem Dossier eingereichten Daten beruhen auf den beiden nutzenbewertungsrelevanten Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1.

Leider waren sämtliche Analysen der COMMODORE 1, die speziell für die Nutzenbewertung erstellt wurden, initial von einem Fehler betroffen, und dies bedauern wir sehr. Wir haben daraufhin umgehend den G-BA kontaktiert, die Situation transparent kommuniziert und die neu analysierten Ergebnisse mit unserer Stellungnahme eingereicht. Dabei ist hervorzuheben, dass es zu keinen Veränderungen im Gesamtergebnis gekommen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung sollten entsprechend diese Analysen der COMMODORE 1 herangezogen werden.

Bei der COMMODORE 2 und 1 handelt es sich um randomisiert kontrollierte Phase-III-Studien, die als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert wurden. Beide vergleichen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crovalimab bei PNH-Patienten gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Trotz der Seltenheit der Erkrankung konnten in beiden Studien gesamthaft über 300 Patienten eingeschlossen werden, wodurch insgesamt eine robuste Datenbasis für Crovalimab vorliegt.

Wie die Ergebnisse der beiden Studien COMMODORE 2 und 1 belegen, ermöglicht Crovalimab bei therapienaiven Patienten eine sofortige Kontrolle der intravaskulären Hämolyse und erlaubt ebenso die Aufrechterhaltung einer stabilen Krankheitskontrolle bei vorbehandelten Patienten.

Wie in unserer Stellungnahme ausführlich dargelegt, widersprechen wir der IQWiG-Einschätzung zu einem Endpunkt der Verträglichkeit, sowohl methodisch als auch medizinisch. Vielmehr bestätigen die Studienergebnisse die Gleichwertigkeit von Crovalimab gegenüber Eculizumab über alle patientenrelevanten Endpunkte der Verträglichkeit, Morbidität und Lebensqualität hinweg. Aufgrund dieser Gleichwertigkeit ist ein Zusatznutzen von Crovalimab gesamthaft nicht belegt.

Zusammenfassend bestätigen die Studienergebnisse das von C5-Therapien bekannte verlässliche Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für Crovalimab. Damit steht behandlungsnaiven und vorbehandelten PNH-Patienten eine effektive und sichere Behandlungsalternative zur Verfügung, die durch die subkutane Applikation und die Möglichkeit zur Selbstgabe zudem mehr Flexibilität im Alltag bieten kann. – Vielen Dank, und wir freuen uns auf den Austausch mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dolezal. – Die erste Bitte an Sie: Sie haben gesagt, Sie haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine vollständige neue Auswertung der Studie COMMODORE 1 vorgelegt. Können Sie vielleicht auch für die Kliniker kurz die Unterschiede zwischen den nachgereichten und den ursprünglich im Dossier vorgelegten Analysen darstellen? Sie sagen, dass sich daraus keine Veränderungen ergeben, aber was war hier der methodische Fehler? Was ist jetzt verändert worden? Nur damit wir auch die Transparenz für alle Beteiligten haben. Herr Martin, bitte.

**Herr Martin (Roche):** Zunächst zum Fehler: Was da passiert ist, ist, dass wir im Rahmen der Nutzenbewertung eine Frage vom IQWiG zu der Anzahl der Zensierungen beim Gesamtüberleben bekommen haben. Dieser Frage sind wir nachgegangen und mussten dabei

feststellen, dass ein Fehler in der Schnittstelle zu unserem Dienstleister passiert ist und dass dabei auf den falschen Datensatz zugegriffen wurde. Deshalb hat das potenziell alle Analysen der COMMODORE 1 betroffen. Wir haben alles noch einmal neu analysiert. Es ergeben sich keine neuen Signifikanzen, außer beim Fatigue-Fragebogen. Bei dem haben wir jetzt eine Signifikanz. Ansonsten bleiben die Ergebnisse stabil, und es ergeben sich für die Nutzenbewertung keine neuen Erkenntnisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Das haben wir jetzt für alle zu Protokoll gegeben. Meine erste Frage an die Kliniker: Sie haben gesehen, dass das IQWiG in der Nutzenbewertung für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab zwölf Jahren keinen Zusatznutzen festgestellt hat, weil keine Daten vorliegen. Gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet Besonderheiten hinsichtlich der Therapieentscheidung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab zwölf Jahren? Was ist aus Ihrer Sicht bei dieser Patientengruppe besonders zu berücksichtigen? Dahinter liegt die Frage: Kann man die in etwa wie die erwachsenen Patienten ansehen oder nicht? Wer könnte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben das auch bei uns diskutiert und können bisher keinen Unterschied erkennen. Kurz zur Geschichte: Der Durchbruch bei der PNH war 2007, glaube ich, als Eculizumab zugelassen wurde. Der Pathomechanismus, der jetzt so ziemlich genau 35 ... (akustisch unverständlich) damit ausgenutzt wurde für die erste Therapie. Heute sind wir bei fünf Therapien, die zur Verfügung stehen. Neben dem, was hier diskutiert wurde, gibt es neben dem Crovalimab das Eculizumab und das Ravulizumab und dann die beiden Präparate, die zuletzt mit Ihnen hier diskutiert wurden, wo wir inzwischen die Möglichkeit haben, auch mit oralen Therapien zu gehen. Das war das Iptacopan und das Pegcetacoplan. Das heißt, wir haben inzwischen, obwohl es eine seltene Krankheit ist, fünf verschiedene Optionen. Wenn wir das Dossier richtig gesehen haben, gibt es in der gesamten Studie einen 17-jährigen Patienten, der eingeschlossen wurde. Wir finden es schwierig, aufgrund einer solchen Basis eine Subgruppenbildung zu rechtfertigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich sehe sonst keine Wortmeldung dazu. Frau Nink, Sie haben sich zu den neuen oder veränderten Daten gemeldet. Bitte schön, Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Nink:** Ja, dazu habe ich eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben beschrieben, dass Sie versehentlich den falschen Datenschnitt ausgewertet haben, also den Datenschnitt, der ein halbes Jahr vorher stattgefunden hat. So habe ich das verstanden. Wir haben gesehen, dass sich an einzelnen Stellen die Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten verändert haben. In den neuen Auswertungen, die Sie vorgelegt haben, erschließt sich für uns nicht wirklich aus dem falschen Datenschnitt, wie es dazu gekommen ist. Vielleicht könnten Sie das noch einmal kurz erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Martin, bitte.

**Herr Martin (Roche):** Dieser Unterschied bei den Baseline-Charakteristika, die Sie ansprechen, beruhte auf einem Data-Cleaning, das nach dem ersten Datenschnitt stattgefunden hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Ja gut, das muss ich so hinnehmen. Das sind tatsächlich nur einzelne Stellen, und die Unterschiede sind nicht sehr groß, aber das hat sich für uns erst einmal nicht erschlossen. Wir haben vermutet, dass es vielleicht ein Datenschnittproblem sein könnte. Ich weiß nicht, inwieweit es möglich ist, dass Sie diese Aspekte, wie der Fehler war und sich ergeben hat, noch einmal schriftlich nachreichen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wäre vielleicht gut, damit wir es noch einmal transparent haben. Danke. – Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke oder Patientenvertretung? – Ich sehe Herrn Broicher von der KBV und Frau Krumbiegel vom GKV-SV. Herr Broicher, bitte.

**Herr Broicher:** Ich habe eine Frage zu den jugendlichen Patientinnen und Patienten. Es wurde gesagt, das typische Alter des Einsetzens ist zwischen 30 und 40 Jahren. Sehen Sie im klinischen Alltag überhaupt Personen unter 18 Jahren? Oder ist das so selten, dass diese Gruppe praktisch keine Rolle spielt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann oder möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Schubert.

**Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO):** Diese Fälle sind wirklich selten. Es gibt einzelne Fälle. Natürlich sind diese Fälle auch behandlungsbedürftig. Von der Seite ist es gut, dass man das mit in den Fokus nimmt. Es stellt sich gerade bei solchen Jugendlichen die Frage, inwieweit sie mit dem Crovalimab ein Stück weit unabhängiger sind. Von der Seite ist das, glaube ich, für die Patienten ein Gewinn, wenn das mit im Angebot steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schubert. – Herr Wörmann, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das konkretisieren. Wir haben in der Charité diese Transitionssprechstunde. Das heißt, alle Patienten mit diesen chronischen Erkrankungen, die 18 Jahre alt werden, werden aus der Pädiatrie standardisiert in die innere Medizin übergeben. Das machen wir seit 2011, und wir haben seitdem zwei Patienten registriert. Wir gehen davon aus, dass es wirklich eine kleine Gruppe ist. Deshalb haben wir keine Unterschiede zu dem gesehen, was wir im Erwachsenenalter ab dem 18. Lebensjahr weiterführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Broicher, Nachfrage oder ist die Frage beantwortet?

**Herr Broicher:** Das ist okay, aber ich habe eine weitere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Broicher:** Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme als Therapiestandard in der Erstlinie bzw. für nicht vorbehandelte Patienten Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan und Iptacopan benannt. In Ihrer Leitlinie schreiben Sie, dass die Auswahl zwischen diesen Therapien schwierig ist. Die neueren Substanzen Pegcetacoplan oder Iptacopan haben sich in der Versorgung etabliert. Das heißt, die benutzen Sie auch in der Erstlinie. Dann wäre die Frage: Haben Sie Kriterien, wie Sie unterscheiden, welchen Personen Sie welche Behandlung zukommen lassen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Broicher. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das wird ganz demokratisch entschieden. Verantwortlich für die Leitlinie ist Herr Schubert, und an der Studie für Crovalimab hat Herr Röth teilgenommen. Deshalb muss das leider die Reihenfolge sein. Die Demokratie führe ich hinterher wieder ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fügen wir uns Ihrer Weisung, und ich rufe zwingend Herrn Schubert und Herrn Röth auf, und dann kommt Herr Wörmann wieder. Herr Schubert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO):** Das sind in dem Sinne Substanzklassen, an denen das Ganze unterschieden wird. Eculizumab, Ravulizumab und Crovalimab gehören in die Substanzklasse der Terminalkomplementinhibitoren. Iptacopan, Danicopan und Pegcetacoplan gehören in die Substanzklasse der proximalen Inhibitoren. Wenn ich das so sagen soll, gibt es keinen direkten Algorithmus, wie man in der Erstlinie zwischen proximalen und terminalen Komplementinhibitoren unterscheiden kann. Es gibt auch, sagen wir einmal, keine etablierten Laborverfahren, um herauszufinden, dieser Patient wird womöglich derjenige sein, der hinterher eine signifikante extravasale Hämolyse bekommt, aufgrund derer er auf den proximalen Inhibitor umgestellt werden muss.

Ich glaube, dass sich das Thema ein Stück weit von dem Crovalimab distanziert, weil es hier um die Auswahl unter den terminalen Komplementinhibitoren geht. Ich denke, man hat mit der Vorerfahrung, die wir seit 2007 haben, wie Professor Wörmann gerade gesagt hat, eine recht breite und fundierte Kenntnis darüber, wie das mit der terminalen Komplementinhibition aussieht. Da reiht sich das Crovalimab als ein Drittgenerationsantikörper ein, der die Möglichkeit liefert, in kleinen Dosen alle vier Wochen gegeben zu werden, sodass es subkutan applizierbar ist.

Wenn Sie mich nach einem persönlichen Gefühl fragen, würde ich bis auf wenige Ausnahmen eher den Weg gehen wollen, mit der terminalen Komplementinhibition zu beginnen, dann bei signifikanter extravasaler Hämolyse auf den proximalen Inhibitor zu wechseln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schubert. – Jetzt ist per Wörmannschem Dekret Herr Professor Röth zur Meinungskundgabe aufgefordert. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu können. Ich kann mich der Ausführung von Herrn Professor Schubert anschließen. Ich denke, es ist eine sehr individuelle Entscheidung, das Medikament einzusetzen. Man muss verschiedene Dinge berücksichtigen, wann man welches Medikament einsetzt. Die Möglichkeit des Alters, der Wunsch, als Frau schwanger zu werden, spielt eine Rolle usw., die wir immer berücksichtigen müssen. Auch die Möglichkeit und die Qualität einer Tabletteneinnahme muss berücksichtigt werden.

Eine subkutane Therapie wie das Crovalimab ermöglicht einem eine gewisse Unabhängigkeit über die Zeit. Man muss keine Medikamente einnehmen. Das muss man auch berücksichtigen. Das ist nicht so unerheblich für unsere Patienten, die jung sind und mitten im Arbeitsleben stehen. Wenn man regelmäßig in ein Zentrum muss, muss man erklären, dass man eine chronische Erkrankung hat und dass man einen oder einen halben Tag ausfällt. Das ist bei dem Crovalimab umgehbar. Man ist völlig unabhängig. Man kann die Therapie planen, wann man möchte. Man kann sie auch gut in den Urlaub mitnehmen. Das ist für den Alltag dieser jungen Patienten ein ganz wichtiges Argument. Wir dürfen nicht unterschätzen, was es für den Patienten bedeutet, allen zu erklären, dass man eine seltene Erkrankung hat, die eine regelmäßige Therapie erfordert. Ich sehe darin einen sehr großen Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Wörmann, haben Sie noch Anmerkungen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, es passt genauso, wie wir es auch in der vorherigen Anhörung gesagt haben. Die Lebensqualität ist mit den halbwertzeitverlängerten Präparaten besser. Wir haben es bei einem der oralen hier schon diskutiert. Das ist wunderbar. Die Tabletten-therapie setzt aber eine hohe Compliance voraus, weil sonst eine Hämolyse stattfinden kann. Herr Schubert hat angedeutet, dass wir das konsekutiv machen können. Wenn das eine nicht funktioniert, kommt das andere. Aber wir haben keinen besseren Algorithmus. Wir schätzen es sehr, dass wir das trotz der seltenen Krankheit sehr patientenadaptiert machen können.

Es gibt auch hier Patientenentscheidungen. Manchen fällt es schwer, dass sie nicht mehr diese Anbindung an die Ärzte haben und sich freuen, wenn sie zu bestimmten Zeiten und Sequenzen kommen. Das gibt ein Stück der Qualitätssicherung. Was mir gut gefiel, auch wenn wir die Daten vorher nicht gesehen haben, ist, dass jetzt im Dossier die Verbesserung der Fatigue-Symptomatik herauskommt. Fatigue ist ein großes Thema für diese Patienten, das sie enorm belastet, auch in der Vergangenheit. Obwohl die gut behandelt waren, haben sie immer noch über Fatigue geklagt. Manche sind nicht voll arbeitsfähig, arbeiten derzeit nur 80 Prozent. Insofern ist die Reduktion der Fatigue für die Patienten noch ein kritisches Thema. Das verbessert ihre Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Broicher, haben Sie weitere Fragen?

**Herr Broicher:** Ich habe noch eine Frage. Wir haben diesen nach der IQWiG-Analyse signifikanten Nachteil bei den schweren UE bei den vorbehandelten Personen. Könnten Sie dazu ausführen, um welche Nebenwirkungen es sich handelt und wie Sie das einschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Broicher. – Herr Professor Schubert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO):** Es geht in diesem Fall um Durchbruchhämolysen, die unterschiedlich zwischen einzelnen Gruppen aufgefallen sind. Wenn ich das dazu sagen darf, kann man das anhand des Ereignisses Durchbruchhämolyse alleine nicht bewerten. Durchbruchhämolysen finden bei Patienten statt, wenn das Medikament zum Ende des Therapieintervalls nicht mehr ausreichend vorhanden ist. Das ist eine Beobachtung, die wir bei Eculizumab oft bei dem 14-tägigen Abstand gemacht haben, dass in den letzten Tagen dieser Durchbruch in der Hämolyse kommt. Zu den anderen Substanzen ist jetzt eine Publikation im „British Journal of Pharmacology“ zu Crovalimab erschienen, in der man genau sehen kann, dass die Suppression des C5, also des terminalen Komplements, an dieser Stelle vollständig ist.

Nun ist es aber so, wenn man Komplement inhibiert, ist das nicht so ein einfaches Schema. Das heißt, es geht nicht einfach so, man hat es inhibiert und dann findet da auch nichts mehr statt, sondern es gibt diese sogenannten komplementaktivierenden Konditionen, wie zum Beispiel Infektionen, die ganz weit oben stehen. Es gibt noch chirurgische Eingriffe oder wie Kollege Röth gerade sagte, Schwangerschaften und sonstige Ereignisse, die die Komplementaktivität in vielerlei Hinsicht oder von vielen Seiten aktivieren, sodass da sogenannte Bypass-Effekte entstehen.

Sie können an dieser Stelle dann so viel Komplementinhibitionen auf C5-Ebene dazugeben, wie Sie wollen. Das bekommen Sie damit nicht unterbunden. Will heißen: Wenn Sie diese Ereignisse unterscheiden wollen, müssen Sie genau sagen, unter welchen Umständen das entstanden ist. Wenn sich ein Patient draußen eine Infektion einfängt und daraus eine Durchbruchhämolyse entsteht, ist das kein Nachteil des Medikamentes gegenüber einem anderen Medikament, das den gleichen Ansatz hat. Aus dem Grunde, glaube ich, muss man sagen, es bedarf an dieser Stelle einer sehr viel detaillierteren Betrachtungsweise.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schubert. – Ich schaue noch einmal in Richtung von Herrn Broicher. Weitere Nachfragen, Herr Broicher?

**Herr Broicher:** Nein, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Krumbiegel vom GKV-SV und Herrn Göbel von der Patientenvertretung. Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Wir sind schon sehr tief eingestiegen, und unsere Frage ist vielleicht etwas deckungsgleich. Ich möchte sie trotzdem stellen. Gegebenenfalls haben die Kliniker Ergänzungen. Wir haben gesagt, das ist der dritte C5-Inhibitor im Anwendungsgebiet. Ravulizumab wird vorrangig in Deutschland eingesetzt. Unsere Frage ist: Abgesehen von der selbstständigen Applikation alle vier Wochen interessiert uns, welchen Stellenwert Crovalimab zukünftig im Anwendungsgebiet haben wird und welche Abgrenzungen es zu Ravulizumab geben könnte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Krumbiegel. – Wer wagt eine Prognose? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann mich wieder auf die Demokratie zurückziehen. Wir wissen das nicht, wir haben keine Kristallkugel. Wir haben gesagt, dass Eculizumab ... (akustisch unverständlich) Ravulizumab. Das hat sich in der Versorgung gezeigt. Aber als Ravulizumab damals auf den Markt kam, haben wir gedacht, das wird ein großer Renner

werden. Die Zahlen zeigen das, aber es hat einige Jahre gebraucht, bis sich das durchgesetzt hat. Genauer kann ich Ihnen das nicht sagen. Wir werden es Patienten anbieten. Ich weiß nicht, ob Herr Röth eine bessere Schätzung hat. Ich glaube, bei denen, die zufrieden sind, wissen wir, dass die auch von diesem Arzt-Patienten-Kontakt profitieren. Deshalb würde ich nicht erwarten, dass die Patienten in kurzer Zeit, wenn wir sie fragen, sagen, ich verzichte darauf. Die sind hochprofessionell. Herr Göbel weiß das vielleicht noch besser. Ich glaube, die schauen auf die gesamte Gruppe, die sich untereinander gut kennen. Wenn das Kollektiv dem neuen Medikamenten traut, dann werden wir einen Übergang sehen. Zahlen mag ich nicht vorhersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Röth, können Sie etwas vorhersehen oder auch die Glaskugel?

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Für mich ist es genauso schwierig, das abzuschätzen. Das ist eine individuelle Entscheidung. Ich glaube, es ist wichtig, man muss verstehen, dass Alternativen zu bestehenden Therapien sehr willkommen sind. Ich habe schon Vorteile für eine subkutane, unabhängige Heimapplikation eines Medikamentes dargestellt. Das ist auch bei anderen Beispielen wie Gerinnungsfaktoren, Substitutionen, wo es eigentlich Gang und Gäbe ist, ein gutes Beispiel.

Es kommt auch auf die Erfahrung von beiden Seiten, vom Patienten und vom Arzt, mit dem Medikament an, wie man das umsetzt. Aber ich sehe darin ganz klar eine große Unabhängigkeit. Es ist ein langwirksamer recycelnder Antikörper, der, wie wir es schon kennen, im Vergleich zu Eculizumab in der Praxis weniger Durchbruchhämolysen macht. Das ist, glaube ich, ein großer Vorteil eines recycelnden Antikörpers, der diese lange Halbwertszeit hat. Ich glaube, es wird eine individuelle Entscheidung bleiben. Für viele, die auch aus den Studien gekommen sind, ist es ein willkommenes Medikament, das sie sehr gerne einsetzen. Wir müssen sehen, was der weitere Verlauf und der individuelle Wunsch des Patienten ergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Röth. – Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Vielen Dank. Ich habe keine weiteren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Göbel, Ihre Prognose, die Herr Wörmann angesprochen hat, oder Ihr Wissen um die Versorgungsrealität und Ihre Frage. Sie stehen auch auf der Liste der Fragesteller. Bitte schön, Herr Göbel.

**Herr Göbel:** Es sind einige Dinge aufgepoppt. Ich möchte damit anfangen, dass ich versuche, etwas nachzuschärfen, was Herr Broicher gefragt hat, nämlich, welchem Patienten man das geben würde, wer der klassische Crovalimab-Patient ist. Für mich kam als Wahrnehmung die große Unabhängigkeit heraus. Nun möchte ich hier keine Werbung für irgendetwas machen, aber bei Ravulizumab habe ich acht Wochen Zeit, ohne dass ich mir ein Medikament mit auf eine Reise nehmen muss. Bei Crovalimab muss ich alle vier Wochen ran. Für die Langzeitreisenden ist das vielleicht nur begrenzt eine Hilfe, aber grundsätzlich sehe ich das auch so.

In der Patienten-Community, die gerade von Herrn Wörmann angesprochen wurde, ist es durchaus so, dass die sich untereinander austauschen und an großen Informationsveranstaltungen teilnehmen, um sich auf den neuesten Stand zu bringen. Nichtsdestotrotz sind dabei einige Dinge herausgekommen, die mir Schwierigkeiten gegeben haben. Das Erste ist: Ich wüsste gerne von den beiden Klinikern, die PNH-Patienten behandeln, wie viele Patienten sie tatsächlich seit der Zulassung auf Crovalimab eingestellt haben und das bitte getrennt nach der Frage, welche vorbehandelt und welche neu behandelt sind. Das wäre meine erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Göbel. – Für mich waren vier Wochen schon Langzeitreisende. Ich war noch nie länger als zehn Tage weg. Aber das nur als Anmerkung. Jetzt die konkrete Frage: Wer möchte antworten? – Herr Professor Röth, bitte.

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Von der praktischen Erfahrung haben wir sicherlich zwei, drei Patienten auf Crovalimab eingestellt. Das waren Patienten, die eine Vorthherapie hatten und diese Unabhängigkeit gesucht haben und vielleicht auch die Einschränkungen sahen, dass man regelmäßig Tabletten einnehmen muss, dass das vielleicht problematisch von der Compliance, der Erinnerung oder auch von Verträglichkeit für den Magen usw. sein kann. Das waren solche Einschränkungen. Naive Patienten haben wir bislang noch nicht eingestellt, aber ich glaube, es ist nur eine Frage der Zeit, dass das passieren muss. Ich sehe im Moment nur den Vorteil eines langwirksamen, unabhängigen Antikörpers.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Göbel, Sie haben genickt und wieder das Wort.

**Herr Göbel:** Dann mache ich mit der Frage weiter: Bei der COMMODORE 1 wurden die höheren SUE von Herrn Broicher gefragt. Die sind uns auch aufgestoßen. Wir haben in der Community noch einige andere gefunden. Es gab eine Nervenentzündung, was jetzt Teil einer Auseinandersetzung mit der Firma ist. Es gab eine Leberinsuffizienz, die wir erlebt haben. Das sind für mich tatsächlich – Auch wenn man mit 24 Wochen besser ist als manche der Mitbewerber in ihren Studien, sind wir trotzdem noch nicht da, wo wir bei einer chronischen Erkrankung sein müssten, um, sagen wir einmal, sehr verlässliche Informationen zu haben, weil das eine seltene oder sehr seltene Erkrankung ist, bei der so viele Patienten nicht zur Verfügung stehen, die man dauernd in irgendwelche Studien inkludieren könnte. Deshalb interessiert mich: Wie bewerten Sie die SUE, die wir erlebt haben, seien es die Durchbruchhämolysen, sei es die Leberinsuffizienz, sei es die neuronale Entzündung gegenüber dem Vorteil, den man bei der Fatigue festgestellt hat? Ich frage bewusst die Kliniker, weil wir Patienten eine eigene Vorstellung haben. Aber was halten Sie als Ärzte für wertvoller? Wie würden Sie bei diesen beiden den Vorteil gegen den Nachteil abwägen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Röth, bitte.

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Wir haben in Essen als erstes Mal in Deutschland Crovalimab eingesetzt; ich weiß nicht, vor wie vielen Jahren. Das war im Rahmen der Phase-II-Studie, der COMPOSER-Studie. Seitdem haben wir Patienten auf Crovalimab im Einsatz. Meine klinischen Erfahrungen mit dieser doch relevanten Zahl an Patienten sind exzellent und vergleichbar mit anderen Komplementinhibitoren und dem langwirksamen Ravulizumab in der Anwendung, der Sicherheit, dem Risiko für das Auftreten von Komplikationen, die eigentlich nicht relevant sind oder zumindest in meiner Kohorte nicht von Bedeutung waren.

Ganz klar: Wenn man Patienten lange behandelt, kann es irgendwo anderweitig Probleme geben. Wichtig ist die Einschätzung, ob man die mit dem Medikament assoziiert oder ob das unabhängig davon ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Göbel:** Würden Sie es denn mit dem Medikament assoziieren? Bevor Herr Schubert antwortet.

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Was assoziieren?

**Herr Göbel:** Sie sagten, man kann das getrennt von dem Medikament betrachten und man muss sehen, ob man es mit dem Medikament assoziieren kann. Wären aus Ihrer Sicht die von mir geschilderten SUE etwas, was perspektivisch im Beipackzettel – die findet man jetzt schon im Beipackzettel –, tatsächlich für Sie mit der Gabe von Crovalimab assoziiert ist? Oder sagen Sie, das sind andere Zusammenhänge?

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Ich glaube, das sind andere Zusammenhänge, die man nicht direkt mit dem Fall assoziieren kann. Ich kann es direkt klar für die Leberinsuffizienz beschreiben. Da sehe ich tatsächlich keinen Zusammenhang.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Röth. – Herr Schubert, Sie haben auch bezogen auf die Durchbruchhämolysen gesagt, das muss man differenziert betrachten. Vielleicht können Sie das noch einmal aufgreifen.

**Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO):** Ich glaube, es ist immer etwas schwierig, wenn man solche einzelnen Ereignisse vor Augen hat und dazu sagen soll, oh, das ist jetzt bei dem Medikament aufgetreten, das ist ganz gefährlich. Es ist sehr wichtig, genau hinzuschauen, was wirklich passiert. Ich möchte mich der Ansicht meines Kollegen Röth anschließen. Bei einer Leberinsuffizienz habe ich, ehrlich gesagt, auch keinen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen dem Medikament auf der einen Seite und dem Ereignis auf der anderen Seite, der mir vor Augen schwebt.

Ich glaube, man muss an die Sache relativ ergebnisoffen herangehen. Das heißt, man darf an der Stelle nicht ausschließen, dass es das Medikament selber ist. Ich finde, es ist immer schwierig, wenn man PNH-bedingt kleine Kohorten hat. Wenn man 1.000 Patienten und bei denen drei Ereignisse hätte, dann würde man sagen, gut, die sind aufgetreten. Aber wenn das eine kleinere Kohorte ist, dann wirkt das Ganze sehr viel eindrücklicher. Am Ende müssen wir uns ein Stück weit zurückhalten, solange der Mechanismus nicht richtig geklärt ist, was wirklich dahintersteht. Sowohl bei dem einen Ereignis als auch bei dem anderen ist es schwer, einen echten Zusammenhang zu sehen. Wenn Sie sagen, das muss aber nachgeschaut werden, bin ich bei Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Göbel, bitte.

**Herr Göbel:** Wenn ich das richtig verstanden habe, ist Crovalimab kühlpflichtig. Das heißt, das mit den Reisen hat eine gewisse Einschränkung in der Flexibilität. Das kann ich aus eigener Erfahrung sagen, weil ich längere Reisen damals mit meinem Interferon gemacht habe, mich damit selber gespritzt habe. Aus der Zeit kenne ich eine Menge Leute, die rasend schnell die Spritzerei sein ließen, weil sie gesagt haben, mir ist die Tablette lieber. Sie haben vorhin deutlich gemacht, dass Sie zuerst immer mit dem terminalen Inhibitor anfangen würden. Das kann ich gut nachvollziehen, weil der bewährt und erprobt ist und wir dazu gute Zahlen und Langzeitergebnisse haben. Gibt es Patienten, bei denen Sie von vornherein sagen würden, wir gehen gleich den Weg zum peroralen Medikament, weil der viel reist oder eine der Ausnahmen ist, die wir vielleicht für gutheißen, obwohl wir noch nicht wissen, ob der eine extravasale Hämolyse hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schubert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO):** Sie bohren jetzt an einem Punkt, bei dem wir von vornherein gesagt haben, wir wissen es nicht. Ich glaube, wenn ich das noch einmal herausstellen darf, vier Wochen sind ein kleines Zeitlimit. Aber wir haben in der Runde gehört, es gibt auch viele Vertreter, die noch nie länger als zwei Wochen unterwegs waren. Sie wollen jetzt wahrscheinlich darauf hinaus, wenn einer eine Weltreise plant, ob er sich zwei Packungen Iptacopan mitnehmen kann oder ob er sich unter bestimmten Bedingungen Crovalimab mitnehmen sollte. Das eine muss gekühlt werden, bei dem anderen muss vielleicht nur aufgepasst werden, dass es sich nicht zu weit erhitzt. Wahrscheinlich kann man das im einzelnen Fall in die Entscheidung einfließen lassen. Ich meine, es ist zugelassen und von der Seite kann man das sicherlich machen. Wenn wir unseren Rat an den Patienten abgeben, kommen wir eher aus der Position, dass man nach Möglichkeit dem Patienten nicht schaden will. Das heißt, wenn man mit einem neuen Therapieansatz mit einem Medikament einsteigt, ohne das andere probiert zu haben – aber das ist, wie gesagt, eine sehr subjektive Einstellung von meiner Seite –, dann würde ich sagen, ist es womöglich besser, erst einmal mit dem bewährten und bekannten einzusteigen und hinterher auf das neue zu wechseln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schubert. – Herr Göbel.

**Herr Göbel:** Sie sprachen, Herr Schubert, von Ausnahmen, weshalb ich mich zu dieser Nachfrage ermuntert sah. Ich wollte hören, für welche Ausnahmen das gilt. Ich weiß durchaus, dass wir nicht auf sicheres Zahlenwerk zurückgreifen können.

Meine letzte Frage geht in die Richtung der Compliance, die vorhin angesprochen wurde. Es wurde gesagt, dass bei den peroralen Medikamenten die Compliance besonders wichtig ist. Ich möchte etwas ketzerisch die Frage in den Raum stellen, weil wir Patienten kennen, die Eculizumab-Termine versäumen oder die – – Auch bei Crovalimab muss ich mich selber spritzen, auch wenn es kein perorales Medikament ist. Da ist meine Compliance, denke ich, doch genauso wichtig. Oder ist nicht bei jedem dieser Medikamente bei dieser nicht behandelte lebensbedrohlichen Krankheit die Compliance gleich wichtig? Muss nicht bei jedem die Compliance exakt eingehalten werden?

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Vielleicht kann ich dazu Stellung beziehen. Compliance ist für alle Medikamente wichtig. Wenn Sie bei Eculizumab zwei Tage darüber sind, bekommen Sie die Rückmeldung von Ihrem Körper, was da passiert. Bei Iptacopan wäre es nach einem Tag und bei Crovalimab nach zwei bis drei Tagen. Diese Compliance ist grundsätzlich wichtig. Ich denke, das Erfreuliche ist, dass bei der Patientenkohorte der PNH-Patienten allen klar ist, was das bedeutet und die Compliance von den Studien und in der Praxis eigentlich sehr hoch und gut ist. Es sei dahingestellt, wieso das so ist, aber ich habe bislang keine schwerwiegenden Probleme. Patienten müssen informiert sein, sie müssen wissen, was Sache ist und dass es eine Bedeutung hat. Dann kann man, glaube ich, mit diesen Patienten sehr gut arbeiten, regelmäßig informieren. Das machen wir auch in unserem Patientenseminar. Dann kann man gut vertreten, dass alle Bescheid wissen, was ihre Krankheit bedeutet und wie wichtig die kontinuierliche Therapie ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Professor Schubert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO):** Kollege Röth hat im Prinzip alles gesagt. Ich glaube, Compliance ist bei all diesen Medikamenten erforderlich. Gerade im Zusammenhang mit Komplementinhibitoren wird man nicht darauf verzichten können. Ob die Compliance bei einem proximalen Inhibitor im Vergleich zum terminalen Inhibitor höher sein muss, ist möglicherweise noch nicht hundertprozentig geklärt. Aber wir haben zumindest die Befürchtung, dass hinterher die Durchbruchhämolyse stärker ausfällt als beim terminalen Inhibitor. Will heißen: Möglicherweise könnten darin einige Faktoren sein.

Wir stellen uns das immer vor: Bei dem einen Patient ist die Fatigue weg, er geht auf die Piste und vergisst drei Einnahmen von seinem Medikament, die im Abstand von zwölf Stunden liegen, dann könnte das möglicherweise ein Stück weit mehr zu Buche schlagen, als wenn einer das Crovalimab einen Tag zu spät subkutan spritzt. Auch da kann man Verhältnisse setzen. Ich glaube, man muss sehr genau hinschauen, was den Patienten und seine Bereitschaft dazu angeht. Ich glaube, das ist das Entscheidende bei der ganzen Sache.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schubert. – Herr Göbel.

**Herr Göbel:** Danke, ich bin mit meinen Fragen durch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Nur ganz kurz, weil dazu schon viel gesagt worden ist: Ich wollte das noch einmal einsortieren, weil wir sehr viel über die Studie COMMODORE 1 für die Fragestellung der Patientinnen und Patienten, die von Eculizumab umgestellt werden, gesprochen haben. Um das deutlich zu machen: Diese Studie hat ihr Rekrutierungsziel nicht erreicht. Das heißt, hier wurden weniger als 50 Prozent der ursprünglich angestrebten Patientenzahl erreicht. Wir haben hier nur 89 statt der ursprünglich geplanten 200 Patientinnen und Patienten. Das macht es insgesamt in der Interpretation etwas schwieriger.

Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben mit ihrem Dossier Responderanalysen für die patientenberichteten Endpunkte und jeweils für beide Fragestellungen ausschließlich die Verbesserung vorgelegt. Wir haben uns insbesondere für diese zweite Fragestellung, bei der die Patientinnen und Patienten umgestellt werden, die schon eine stabile Ausgangssituation hatten, als sie eingeschlossen wurden, gedacht, dass es sinnvoll wäre, sich auch die Verschlechterungen anzuschauen. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist das Therapieziel eigentlich, dass sie stabil bleiben oder sich verbessern. Das heißt, wenn man sich die Verschlechterungen anschaut, wird dieses Therapieziel nicht erreicht. Sie haben mit den neuen Daten erneut keine Verschlechterungen vorgelegt. Vielleicht könnten Sie noch etwas dazu sagen, warum Sie die Daten nicht vorgelegt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Herr Martin, bitte.

**Herr Martin (Roche):** In Ihrer Nutzenbewertung haben Sie das angemerkt. Wir haben das so verstanden, dass da der Kommentar war, wenn man sich die Unterschiede im MMRM anschaut, dann sieht man, dass es relativ gleich ist und dass keine unterschiedlichen Ergebnisse bei der Verschlechterung zu erwarten wären. Die Analysen, die wir jetzt in den drei Wochen gefahren haben, das war eine sehr kurze Zeit, haben wir noch einmal alle Analysen laufen lassen, die bereits da waren. Wie gesagt, wir erwarten keine anderen Ergebnisse, wenn man sich die Verschlechterungen anschaut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Das nehme ich jetzt so hin. Ich hätte gedacht, wenn man die ganzen Analysen neu macht, kann man doch die Verschlechterung noch mitlaufen lassen. Aber dann ist es jetzt so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. Ich gebe dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Herr Dr. Dolezal, bitte.

**Herr Dr. Dolezal (Roche):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die lebendige Diskussion. In der letzten Stunde haben wir viele Aspekte zu Crovalimab beleuchtet und teilweise sehr detaillierte Diskussionen geführt. Was also bleibt? Seitens der medizinischen Experten wurde ausgeführt, dass Crovalimab eine zusätzliche gewinnbringende Option für das therapeutische Spektrum bei der PNH bedeutet. Hier wurden auch die Vorteile der subkutanen Darreichungsform, die Möglichkeit zur Selbstgabe und ein damit verbundenes höheres Maß an Unabhängigkeit im Alltag benannt. Ebenso wurde die Vergleichbarkeit des Verträglichkeitsprofils von Crovalimab mit Eculizumab durch die Kliniker hervorgehoben und damit unsere Position bestätigt, die wir in unserer Stellungnahme sowohl methodisch als auch medizinisch ausführlich begründet haben. An dieser Stelle möchte ich noch einmal betonen, dass den Einschätzungen vergleichende Daten von über 300 Patienten und damit eine robuste Datenbasis zugrunde liegen und das bei einer seltenen Erkrankung.

Zusammengenommen zeigt Crovalimab die verlässliche Wirksamkeit und Sicherheit etablierter C5-Therapien. Aufgrund dieser Gleichwertigkeit ist ein Zusatznutzen gesamthaft nicht belegt. Vor dem Hintergrund der subkulturellen Darreichungsform und der Möglichkeit zur Selbstgabe zu Hause stellt Crovalimab aber eine grundlegende und relevante Erweiterung der therapeutischen Optionen für PNH-Patienten dar. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dolezal, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an unsere drei Kliniker für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das werten und diskutieren. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:20 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-176-z Crovalimab**

Stand: August 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Crovalimab**  
**[Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**  
– Pegcetacoplan: Beschluss vom 15. September 2022  
– Ravulizumab: Beschlüsse vom 6. Februar 2020 und 18. März 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crovalimab L04AJ07 Piasky	<p><u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u>            Crovalimab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.</li> <li>• Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.</li> </ul>
Komplement-Inhibitoren	
Anti-C5-Antikörper	
Eculizumab L04AA25 Soliris	<p>Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)</li> </ul> <p>Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.</p>
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	<p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,</li> <li>- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.</li> </ul>
C3-Inhibitoren	
Pegcetacoplan L04AA54 Aspaveli	<p>Aspaveli wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.</p>
Faktor B-Inhibitor	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Iptacopan L04AJ08 Fabhalta	Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen
Faktor D-Inhibitor	
Danicopan L04AJ09 Voydeya	Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

### Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

#### Vorgang: 2023-B-152 (Crovalimab)

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 27. Juni 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen .....	15

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.06.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 38 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

**Zhou S et al., 2021 [1].**

Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

We conducted a literature review to present updated insights into eculizumab therapy. Furthermore, we analyzed the efficacy and safety outcomes of all interventional studies and discussed the results in detail.

#### Methodik

##### Population:

- patients diagnosed with PNH, using Eculizumab (children and adults).

##### Intervention:

- Eculizumab (Dosierung und Applikationsform siehe Ergebnisse)

##### Komparator:

- Keine Angaben

##### Endpunkte:

- The efficacy outcomes included changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates at 12, 26 weeks, 12, 15, and > 15 months.
- However, only the last follow-up assessment was considered for safety outcomes, including the rate of SAE and all the frequent TEAEs reported.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches for all publication years up to February 2020 in PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed by investigators using the modified Methodological Index for Nonrandomized Studies for comparative and noncomparative studies and the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias. Assessment was conducted by 2 independent reviewers. When opinions differed, divergence was resolved by discussion with a third reviewer.

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 primary and related extension studies.

- Davon 1 RCT (Hillmen 2006; Placebokontrolliert), restlichen Studien unkontrolliert
- Relationships between the primary studies and their extension studies are shown in Figure 2.
- N=235 patients

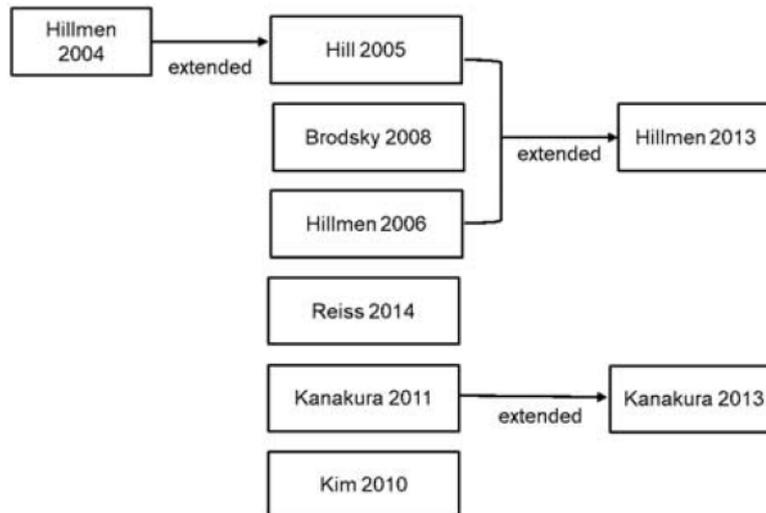


FIGURE 2. The relationship of the included studies.

#### Charakteristika der Population:

- **Alter der Studienteilnehmer:** One study (Quelle 19, Reiss et al 2014) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years, while others enrolled patients older than 18 years of age.
- **Arzneimittelgabe:** All the patients included in these studies received an infusion of eculizumab (600 mg) every week for 4 weeks, followed 1 week later by a 900-mg dose, and then a 900-mg dose every other week until the end of the study (the extended studies began with 900 mg every other week). One study (19) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years with no inclusion criteria regarding transfusions, while others enrolled patients older than 18 years of age with at least 1 transfusion in the previous 2 years. The duration of the studies varied from 12 weeks to more than 36 months.

TABLE 1. Characteristics of the Studies Included in the Meta-Analysis

References	No. Patients (Male/Female)	Age, Mean $\pm$ SD or Median (Range) (y)	Duration of PNH, Mean $\pm$ SD or Median (Range) (y)	No. Patients With History of Aplastic Anemia	LDH, Mean $\pm$ SD (IU/L)	Duration of Study
Hillmen et al <sup>15</sup>	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 $\pm$ 1984.7	12 wk
Hill et al <sup>16</sup>	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 $\pm$ 1984.7	64 wk
Hillmen et al <sup>11</sup>	43 (20/23)	41 (20-85)	4.3 (0.9-29.8)	6	2199.7 $\pm$ 1034.1	26 wk
Brodsky et al <sup>17</sup>	97 (48/49)	41 (18-78)	4.9 (0.1-31.4)	NA	2201 $\pm$ 1034	52 wk
Hillmen et al <sup>18</sup>	195 (89/106)	41.3 $\pm$ 14.37	6.8 (1-40.3)	56	2293.3 $\pm$ 1178.3	> 36 mo
Reiss et al <sup>19</sup>	7 (3/4)	15.01 $\pm$ 2.28	NA	3	1020 $\pm$ 967	12 wk
Kanakura et al <sup>20</sup>	29 (14/15)	47.0 $\pm$ 12.39	NA	13	1845.1 $\pm$ 621.1	12 wk
Kanakura et al <sup>21</sup>	27 (13/14)	48.3 $\pm$ 12.35	10.6 $\pm$ 6.37	10	1827.6 $\pm$ 638.65	> 66 wk
Kim et al <sup>22</sup>	6 (3/3)	39.5 (24-61)	11 (6-25)	2	1688.1 $\pm$ 713.6	24 wk

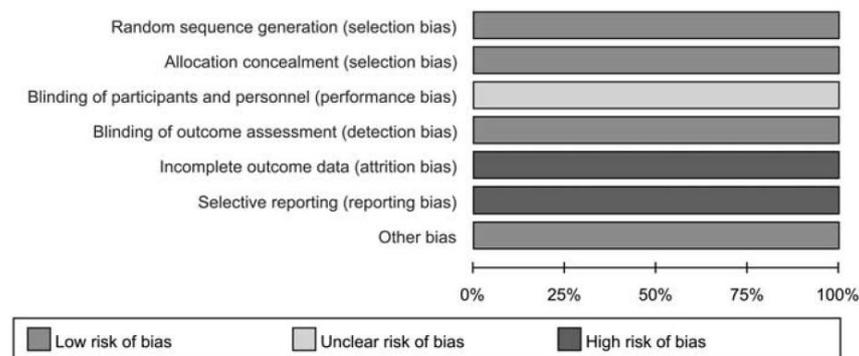
\*Study is a randomized controlled trial, the other unmarked studies are noncontrolled, prospective trails.

LDH indicates lactate dehydrogenase; NA, the result was unknown; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SD, standard deviation.

**TABLE 2.** MINORS Scores of Included Studies

References	Noncomparative/ Comparative	MINORS Score
Hillmen et al <sup>15</sup>	Noncomparative	11
Hill et al <sup>16</sup>	Noncomparative	11
Brodsky et al <sup>17</sup>	Noncomparative	9
Hillmen et al <sup>18</sup>	Noncomparative	11
Reiss et al <sup>19</sup>	Noncomparative	10
Kanakura et al <sup>20</sup>	Noncomparative	12
Kanakura et al <sup>21</sup>	Noncomparative	11
Kim et al <sup>22</sup>	Noncomparative	8

MINORS indicates Methodological Index for Nonrandomized Studies.



**FIGURE 3.** Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included randomized controlled trials.

### Studienergebnisse:

- **Efficacy Evaluation**

Three outcomes of efficacy were assessed in this metaanalysis: changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates from baseline. The outcomes were stratified according to the treatment duration of the original study—12, 26 weeks, 12, 15, and >15 months to detect more details and avoid high heterogeneity.

- The primary outcome, **LDH levels**, decreased significantly in all subgroups ( $P < 0.05$ ) and attained the largest decrease at 12 months (ES:  $-1930.99$  IU/L; 95% CI:  $-2048.49$  to  $-1813.49$  IU/L;  $P = 0.000$ ) (details are shown in Fig. 4 and Table 3).
- **Hb levels** increased significantly in all subgroups, except at 15 months ( $P = 0.135$ ), and included 2 studies reporting a wide difference in LDH levels at baseline. Only 1 study was analyzed at 12 months (details are shown in Fig. 5 and Table 4).
- The **transfusion rates** decreased significantly in all subgroups, while only 1 study each was analyzed at 26 weeks and > 15 months (details are shown in Fig. 6 and Table 5).

- **Safety Evaluation**

- Among the 235 patients, 4 died during treatment with eculizumab. The rate of SAE was evaluated (Effect size (ES): 0.32; 95% CI: 0.18 to 0.49;  $P = 0.00$ )

(Fig. 7). The collected data for common TEAEs are displayed in Table 6. A high rate of infection was observed.<sup>18</sup>

### Ergebnisdarstellungen zur Veränderung der LDH zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

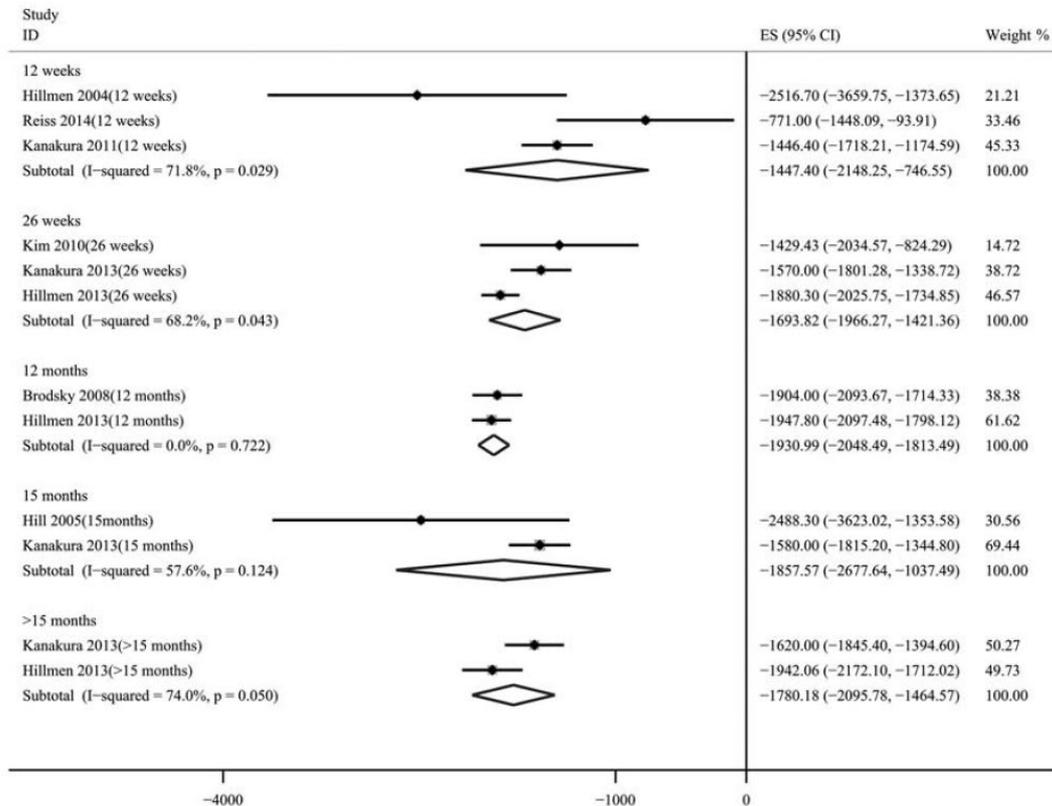


FIGURE 4. Forest plot of lactate dehydrogenase change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 3. Meta-Analysis Results of LDH Change From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (IU/L)	95% CI	Significance		Heterogeneity	
			P	I <sup>2</sup> (%)	P	
12 wk	-1447.40	-2148.25, -746.55	0.000*	71.8	0.029	
26 wk	-1693.82	-1966.27, -1421.36	0.000*	68.2	0.043	
12 mo	-1930.99	-2048.49, -1813.49	0.000*	0	0.722	
15 mo	-1857.57	-2677.64, -1037.49	0.000*	57.6	0.124	
> 15 mo	-1780.18	-2095.78, -1464.57	0.000*	74.0	0.050	

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; LDH, lactate dehydrogenase.  
\*P < 0.05.

### Ergebnisdarstellungen zur Veränderung des Hb-Werts zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

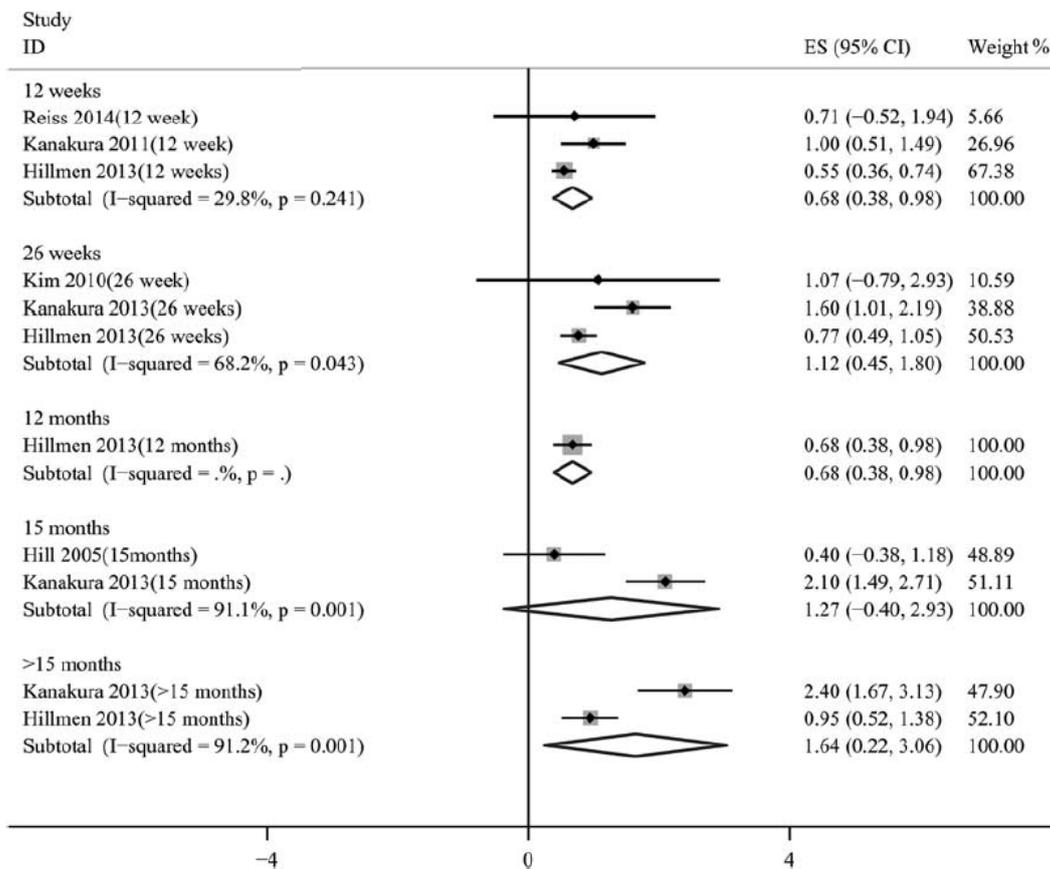


FIGURE 5. Forest plot of hemoglobin change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 4. Meta-Analysis Results of Hb Change From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (g/dL)	95% CI	Significance		Heterogeneity	
			<i>P</i>	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	<i>P</i>	<i>P</i>
12 wk	0.68	0.38, 0.98	0.000*	29.80	0.241	
26 wk	1.12	0.45, 1.80	0.001*	68.20	0.043	
12 mo	0.68	0.38, 0.98	0.000*	NA	NA	
15 mo	1.27	-0.4, 2.93	0.135	91.10	0.001	
> 15 mo	1.64	0.22, 3.06	0.023*	91.20	0.001	

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; Hb, hemoglobin; NA, not available.

\**P* < 0.05.

## Ergebnisdarstellungen zur Veränderung der Anzahl Transfusionen zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

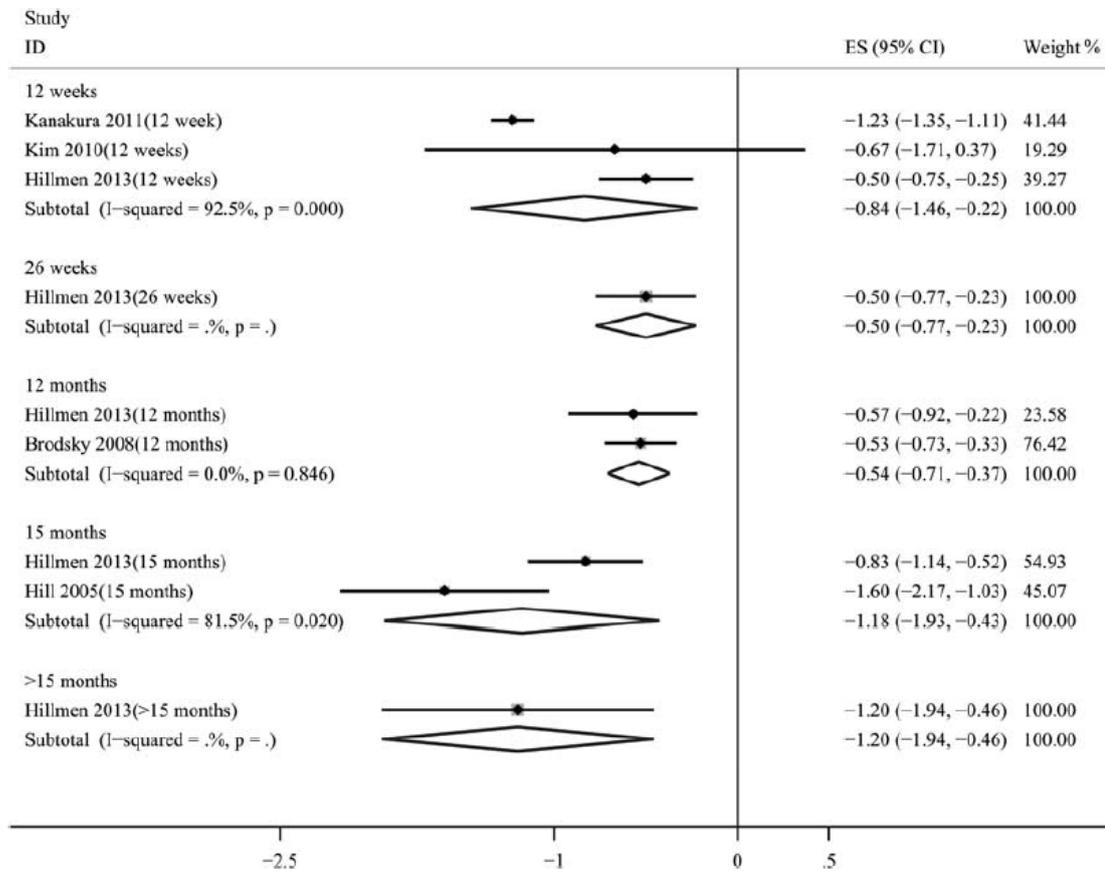


FIGURE 6. Forest plot of transfusion rates from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 5. Meta-Analysis Results of Transfusion Rate Changes From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (u/P/m)	95% CI	Significance	Heterogeneity	
			P	I <sup>2</sup> (%)	P
12 wk	-0.84	-1.46, -0.22	0.008*	92.5	0.000
26 wk	-0.50	-0.77, -0.23	0.000*	NA	NA
12 mo	-0.54	-0.71, -0.37	0.002*	0	0.846
15 mo	-1.18	-1.93, -0.43	0.000*	81.5	0.020
> 15 mo	-1.20	-1.94, -0.46	0.002*	NA	NA

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.

\*P < 0.05.

## Ergebnisdarstellungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen:

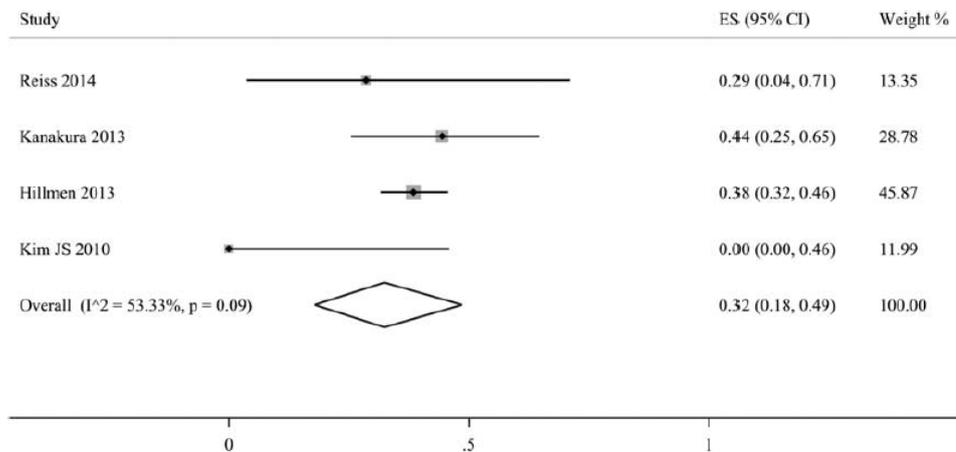


FIGURE 7. Forest plot of serious adverse events. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

Adverse Events	Included Studies (n)	ES	95% CI	P	I <sup>2</sup> (%)
Nasopharyngitis	2 <sup>18,21</sup>	0.53	0.47, 0.60	NA	0
Headache	4 <sup>18,19,21,22</sup>	0.47	0.25, 0.69	0.01*	74.16
Upper respiratory tract infection	3 <sup>18,19,21</sup>	0.37	0.27, 0.46	0.30	17.91
Nausea	2 <sup>18,19</sup>	0.31	0.24, 0.38	NA	0
Fatigue	3 <sup>18,19,22</sup>	0.31	0.01, 0.74	0*	85.00
Diarrhea	3 <sup>18,19,21</sup>	0.24	0.10, 0.41	0.07	63.38
Cough	2 <sup>18,19</sup>	0.18	0.13, 0.25	NA	0
Pyrexia	3 <sup>18,19,21</sup>	0.16	0.07, 0.27	0.19	40.38
Abdominal pain	3 <sup>18,19,22</sup>	0.18	0.00, 0.69	0*	98.18
Pain in extremity	2 <sup>18,19</sup>	0.18	0.12, 0.24	NA	0
Contusion	3 <sup>18,19,21</sup>	0.13	0.08, 0.18	0.90	0

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.  
\* $P < 0.05$ .

### Anmerkung/Fazit der Autoren

#### Conclusion

Considering the efficacy of eculizumab, it is a good choice for treating patients with PNH. This drug is effective at decreasing LDH levels and transfusion rates while increasing Hb levels. However, further studies are needed to explore the overall safety of eculizumab.

#### Kommentare zum Review

- Es geht aus dem SR nicht hervor, ob die untersuchten Patientinnen und Patienten vorbehandelt sind. Die untersuchte Patientenpopulation ist möglicherweise größer als die von der Indikation umfasste Population.
- Hohe Heterogenität gemessen an  $I^2$ , Ursachen der Heterogenität nicht untersucht
- Keine Ausführungen zur Operationalisierung der Endpunkte in den berücksichtigten Studien; es ist unklar, ob Operationalisierungen hinreichend ähnlich sind
- Es wurden nur unkontrollierte Studien sowie eine Placebo-kontrollierte Studie identifiziert und eingeschlossen

### **3.3 Leitlinien**

Es wurden keine Leitlinien identifiziert.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue X of XX, Monat 20XX)  
am 07.06.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Hemoglobinuria, Paroxysmal"]
2	(haemoglobinuria* OR hemoglobinuria* OR haemoglobulinuria* OR hemoglobulinuria*):ti,ab,kw
3	(PNH*):ti,ab,kw
4	(marchiafava* OR struebing OR strubing OR strübing):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2018 to Jul 2023

### Systematic Reviews in PubMed am 07.06.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal[mh]
2	Haemoglobinuria*[tiab] OR hemoglobinuria*[tiab] OR haemoglobulinuria*[tiab] OR hemoglobulinuria*[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR

#	Suchfrage
	medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 07.06.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal[mh]
2	Haemoglobinuria*[tiab] OR hemoglobinuria*[tiab] OR haemoglobulinuria*[tiab] OR hemoglobulinuria*[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.06.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al.** Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(6):203-210.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-152

<b>Verfasser</b>	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	
Datum der Erstellung	17. Juli 2023

<b>Indikation</b>
<u>Indikation 1</u> Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).
<u>Indikation 2</u> Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von $\geq 40$ kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none"><li>- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität</li><li>- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 3 Monate mit einem C5-Komplement-Inhibitor behandelt wurden</li></ul>
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<b>Zusammenfassung</b>
<u>Indikation 1</u> Basis der Betreuung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit PNH ist die optimale supportive Therapie. Bei einer aplastischen Anämie auf der Basis einer PNH besteht die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.
<u>Indikation 2</u> Die weitere Behandlung orientiert sich an der klinischen Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"><li>- hohe Krankheitsaktivität: Therapie mit einem C5-Komplement-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)</li></ul>

- stabiler Verlauf unter Therapie mit einem C5-Komplement-Inhibitor: langfristige Fortsetzung der Therapie

Bei unzureichendem Ansprechen oder Auftreten einer Durchbruchhämolyse ist ein Therapiewechsel indiziert.

### **Fragestellung**

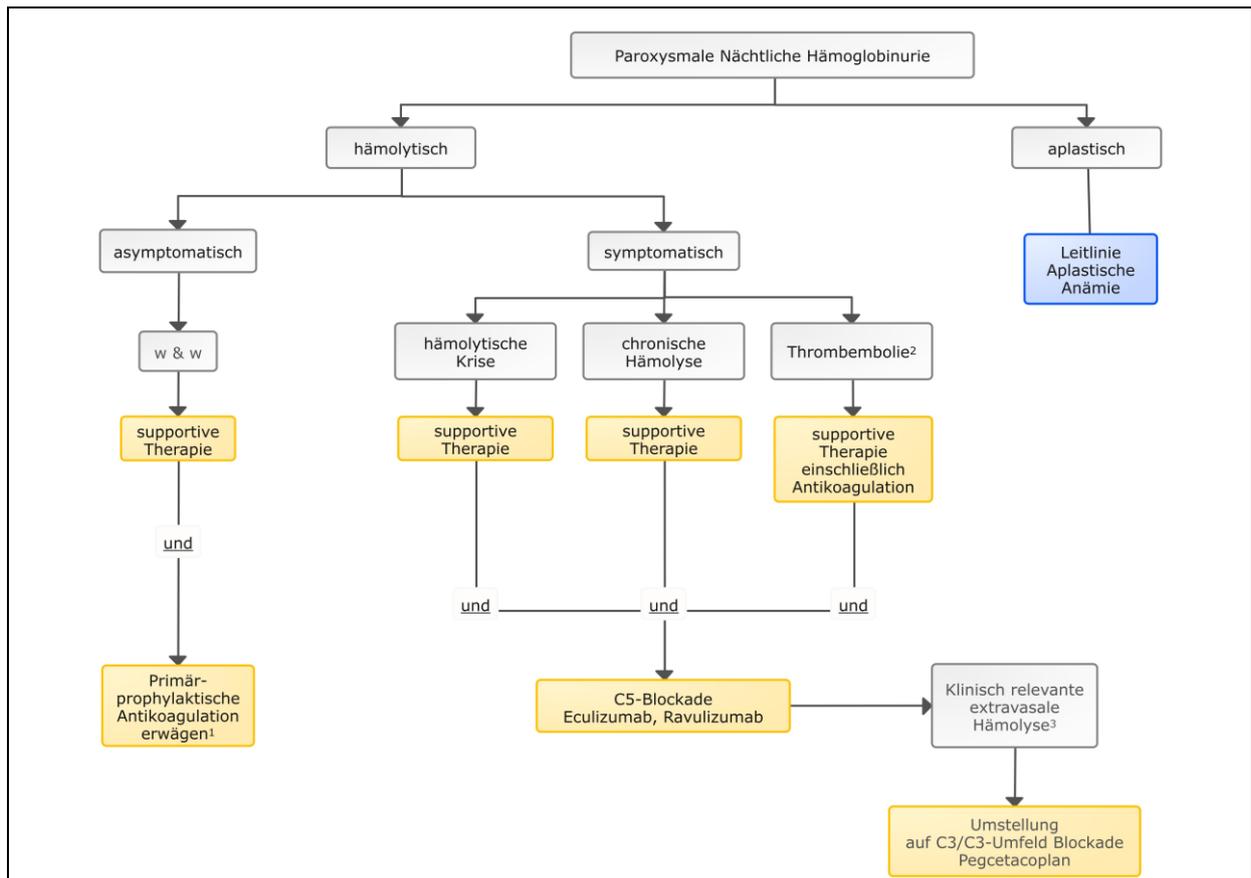
Die Fragestellung ist auf die initiale Therapie und die Erhaltungstherapie begrenzt. Die derzeit in der wissenschaftlichen Diskussion dominierende Frage des Managements von Durchbruchhämolyse ist nicht Gegenstand dieser gutachterlichen Expertise.

### **Stand des Wissens**

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH- Pat. unter Komplementinhibition heute deutlich verbessert bzw. normalisiert. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt:

**Abbildung 1: Therapie der PNH [1]**



<sup>1</sup> Antikoagulation

<sup>2</sup> Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhohetes Risiko

<sup>3</sup> Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anemie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Therapie der hämolytischen PNH. Bzgl. der Behandlung der aplastischen Anemie mit PNH-Klon verweisen wir auf andere Leitlinien.

### Supportive Therapie

Grundlage der Betreuung von PNH-Pat. ist die optimale supportive Therapie. Zentrale Elemente sind:

- Substitution von Erythrozytenkonzentraten (gewaschene Erythrozytenkonzentrate sind nicht notwendig oder sinnvoll)
- Gabe von Folsäure (1-5 mg/Tag p.o.) und ggf. auch Vitamin B<sub>12</sub> (bei einem Mangel) aufgrund der kompensatorisch erheblich gesteigerten Erythropoese im Knochenmark
- Orale Substitution von Eisen bei einem Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung)
- Frühzeitige und konsequente Therapie von Infektionen

- Ausreichende Hydratation im Rahmen von krisenhaften Hämolysen.
- Längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose
- Eine primäre prophylaktische Antikoagulation sollte bei Pat. erwogen werden, bei denen eine Therapie mit Komplement-blockierender Therapie nicht durchgeführt wird.

### Kurative Therapie

Der einzige potentiell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation. Die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie, wenn aufgrund der aplastischen Anämie alleine bereits eine Transplantationsindikation besteht.

### Medikamentöse Therapie

Der alleinige Nachweis eines PNH-Klons ergibt noch keine Indikation zur Einleitung einer Therapie. Relevant für eine Komplementinhibition ist die klinisch relevante Hämolyse, die sich typischerweise bei ausgedehnteren PNH-Klongrößen findet [2]. Dabei ist zu betonen, dass eine relevante Hämolyse nicht an einem fixen Parameter festzumachen ist, sondern das gesamte Bild aus klinischen und Laborparametern berücksichtigt werden sollte.

Standard ist die zielgerichtete Therapiestrategie mit Inhibition des terminalen Komplementsystems. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 [3-5]. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab [6, 7].

Im Rahmen der Therapie mit Eculizumab erfolgt die Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von 900 mg alle 2 Wochen über ca. 30 Minuten mit einer 60-minütigen Nachbeobachtung.

Die Therapie mit Ravulizumab erfolgt neu mit einer gewichtsabhängigen Dosierung: Zunächst wird eine Aufsättigung mit 2700 mg ( $\geq 40$  bis  $< 60$  kg KG = 2400 mg;  $\geq 100$  kg KG = 3000 mg) und nach 2 Wochen eine Erhaltungstherapie mit 3300 mg ( $\geq 40$  bis  $< 60$  kg KG = 3000 mg;  $\geq 100$  kg KG = 3600 mg) durchgeführt, die dann alle 8 Wochen wiederholt werden muss. Die Rate und Dauer der Infusion wird entsprechend Fachinformation je nach Antikörpermenge angepasst.

Die Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab wird langfristig durchgeführt. Kritisch ist die Überwachung des Therapieerfolgs und die regelmäßige Verlaufskontrolle mit dem besonderen Augenmerk auf eine klinisch und laborchemisch relevante, persistierende Hämolyse und das Auftreten von Durchbruchhämolysen [8].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese orientieren sich an der klinischen Symptomatik und laborchemisch vor allem an den Hämolyse-Parametern. Diese sind oben dargestellt.

*Referenzliste:*

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Babushok DV: When does a PNH clone have clinical significance? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021; 143-152, 2021. [DOI:10.1182/hematology.2021000245](https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245)
3. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al.: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355:1233-1243, 2006. [DOI:10.1056/NEJMoa061648](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648)
4. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al.: Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 111:1840-1847, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-094136](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136)
5. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al.: Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 117:6786-6792, 2011. [PMID:21460245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460245/)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. [DOI:10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805)
7. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 133:530-539, 2019. [DOI:10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136)
8. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U: Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. Int J Hematol 93:704-14, 2011. [DOI:10.1007/s12185-011-0867-y](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0867-y)