

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Januar 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Crovalimab
(Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, PNH)**

veröffentlicht am 15. Dezember 2024

Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1102

IQWiG Bericht Nr. 1900

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Crovalimab (Plasky®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Laborparameter
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
 5. Kombinationstherapie
 6. Diskussion
 7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu Crovalimab (Plasky®) 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

- 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.

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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

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	-	-	Kinder und Jugendliche	nicht belegt	-
				Erwachsene	geringerer	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Therapiestandard ist:
 - nicht vorbehandelte Pat.: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Iptacopan
 - stabile Erkrankung nach mind. 6 Monaten Vorbehandlung mit einem C5-Inhibitor: Eculizumab oder Ravulizumab
- 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:
 - nicht vorbehandelte Pat.: COMMODORE 2
 - vorbehandelte Pat. mit stabiler Erkrankung: COMMODORE 1.

Die Ziele von COMMODORE 1 wurden im Studienverlauf geändert.

- Crovalimab zeigte in beiden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Eculizumab in Bezug auf Stabilisierung des Hämoglobin-Wertes, Transfusionsbedarf und Auftreten von Durchbruchhämolyse. Auch bei den Parametern der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Vergleichstherapie.
- 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.

- Die im IQWiG-Bericht vorgeschlagene Subgruppenbildung für Kinder / Jugendliche ist angesichts der Seltenheit der Erkrankung in dieser Altersgruppe nicht sinnvoll.

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.

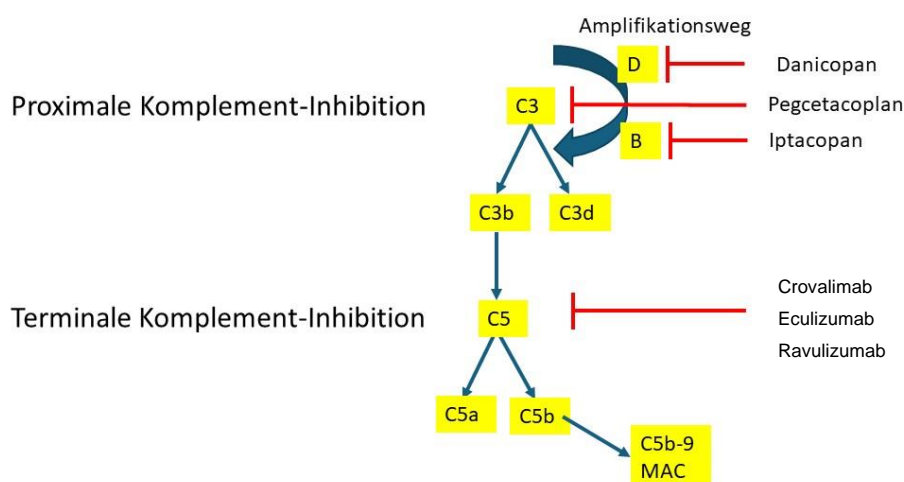
2. Einleitung

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.

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].

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.

Abbildung 1: Komplement-Inhibition [modifiziert nach 1]



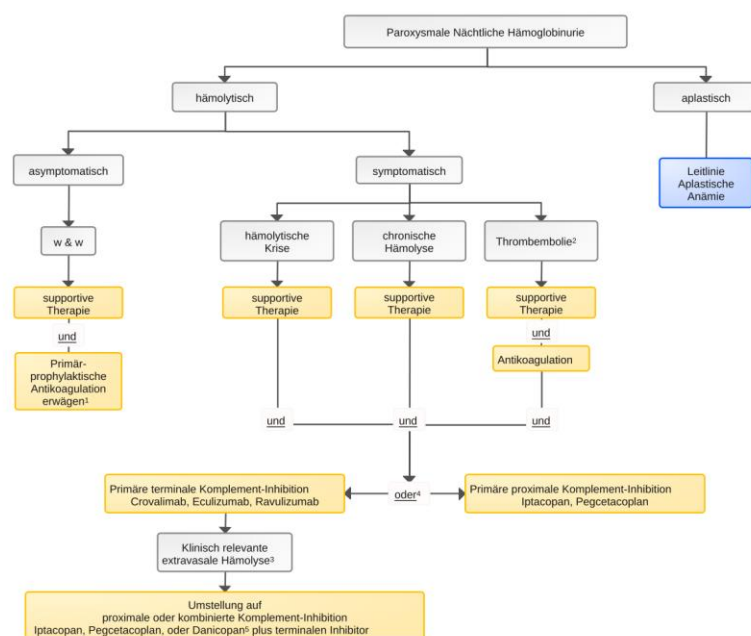
3. Stand des Wissens

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.

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].

Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]

Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie



Legende:

¹ Antikoagulation siehe Kapitel 6.2.1.2

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

³ 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];

⁴ 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).

⁵ 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). 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.

⁶ 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 einer initialen intravenösen Gabe subkutan (s.c.) injiziert, die Abstände zwischen den einzelnen Applikationen in der Erhaltungstherapie betragen jeweils vier Wochen.

Daten zum Einsatz von Crovalimab bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Daten zu Crovalimab bei Pat. mit PNH

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Hb-Stabilisierung ²	Durchbruchhämolyse ³	Transfusionsvermeidung ⁴
COMMO-DORE 2 [4]	PNH, nicht vorbehandelt	Eculizumab	Crovalimab	207	60,9 vs 63,4 ⁵ n. s. ⁶	14,5 vs 10,4 n. s.	68,1 vs 65,7 n. s.
COMMO-DORE 1 [5]	PNH, vorbehandelt	Eculizumab	Crovalimab	86	70,3 vs 59,0 ⁵ n. s.	11,9 vs 11,4 n. s.	81,0 vs 79,5 n. s.

¹ N – Anzahl Pat.; ² Vermeidung eines Abfalls des Hämoglobinwertes um $\geq 2\text{g/dl}$ bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Rate in %; ³ Auftreten von ≥ 1 Symptom oder Zeichen intravasaler Hämolyse bei gleichzeitigem LDH Anstieg um das ≥ 2 fache des oberen Normwertes, nach vorherigem Abfall der LDH um das $\leq 1,5$ fache des unteren Normwertes; ⁴ Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Relatives Risiko für neue Therapie; ⁶ n.s. – nicht signifikant;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Crovalimab von der FDA im Juni 2024, von der EMA im August 2024 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Crovalimab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- nicht vorbehandelt: Eculizumab, Ravulizumab
- über mindestens 6 Monate vorbehandelt: Eculizumab, Ravulizumab

Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem derzeitigen Standard. In der Versorgung wird Ravulizumab häufiger eingesetzt.

4.2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten von zwei internationalen Studien:

- nicht vorbehandelt: COMMODORE 2
- über mindestens 6 Monate vorbehandelt: COMMODORE 1

In beiden Studien wurde Eculizumab als Kontrollarm eingesetzt. Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt.

Die präspezifizierten Datenschnitte erfolgten am 16. November 2022 für COMMODORE 2 und am 31. Mai 2023 für COMMODORE 1.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

4.3. Endpunkte

4.3.1. Mortalität

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.

4. 3. 2 Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit

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 den vorbehandelten Pat. in etwa 80% erreichten. Hier zeigten sich in den beiden Studien und in beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

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.

In keiner der Analysen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Laborparameter

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.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

In COMMODORE 2 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 bei 17,8% im Crovalimab- vs 24,6% im Eculizumab-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

In COMMODORE 1 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 18,2% im Crovalimab- vs 2,4% im Eculizumab-Arm, $p = 0,05$. 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.

4. 4. Bericht des IQWiG

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. 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.

Einzig, errechneter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in COMMODORE 1 bei Erwachsenen ist das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 . Da diese gut beherrschbar sind und nicht zum Studienabbruch geführt haben, wird der Einfluss auf die Gesamtbewertung in IQWiG-Bericht als gering eingeschätzt.

5. Kombinationstherapie

Crovalimab wird als Monotherapie gegeben.

6. Diskussion

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.

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:

Endpunkte

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.

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.

Nebenwirkungen

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.

Die Ausbildung von Immunkomplexen ist jedoch nicht spezifisch für Crovalimab und kann auch bei einer Umstellung von Crovalimab auf Eculizumab oder Ravulizumab auftreten [6].

Was ist der beste C5 Inhibitor?

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.

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 Wochen erfolgt und Crovalimab durch den Pat. selbst verabreicht werden kann, so dass keine therapeutischen ärztlichen Vorstellungen erfolgen müssen.

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.

7. Literatur

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)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit PD Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Alexander Röth (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen) und Prof. Dr. Jörg Schubert (Elblandklinikum Riesa, Innere Medizin II, Riesa) erarbeitet.