



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Ravulizumab

Vom 6. Februar 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.2.4	Therapiekosten	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
5.1	Stellungnahme: Alexion Pharma Germany GmbH	43

5.2	Stellungnahme: Roche Pharma AG	93
5.3	Stellungnahme: Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV) der Uniklinik RWTH Aachen	99
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	110
5.5	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	114
5.6	Stellungnahme: DGHO	117
5.7	Stellungnahme: Dr. med. Britta Höchsmann.....	134
5.8	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Im- munhämatologie (DGTI)	150
D.	Anlagen	172
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	172
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	195

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ravulizumab ist der 1. August 2019. 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 1. August 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA (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 Ravulizumab 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ravulizumab 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 Ravulizumab (Ultomiris®) gemäß Fachinformation

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab

- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) ist der Antikörper Eculizumab zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zugelassen. Gemäß Fachinformation von Soliris® ist der klinische Nutzen bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Entsprechend ist vorliegend auch eine allogene Stammzelltransplantation nicht zu berücksichtigen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für Patienten mit klinischen Symptomen einer Hämolyse ausschließlich der Antikörper Eculizumab zugelassen. Zusätzlich zur Therapie mit Eculizumab sollen unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden (z. B. Substitution von Erythrozytenkonzentraten, Folsäure, Vitamin B12 und Eisen, prophylaktische Antikoagulation, frühzeitige antibiotische Therapie bakterieller Infektionen).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ravulizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Für erwachsene Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ist der Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab in der Patientenpopulation a) die Ergebnisse der Studie 301 vorgelegt.

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, untersucht wurde.

Die Patienten mussten innerhalb der 3 Monate vor Screening mindestens ein PNH-assoziiertes Symptom als Zeichen für eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (z.B. Fatigue, Hämoglobinurie, Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event, MAVE)). Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Laktatdehydrogenase (LDH) - Wert von $\geq 1,5$ -mal der oberen Grenze des Normbereichs in die Studie eingeschlossen.

In die Studie 301 wurden 246 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Ravulizumab (N = 125) oder Eculizumab (N = 121) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach dem LDH-Wert zu Screening und der Transfusionsvorgeschichte (Anzahl Erythrozytenkonzentrat - Einheiten im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation). Die Studie umfasste eine 26-wöchige, offene Behandlungsphase.

Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, stellten in der Studie 301 die co-primären Endpunkte dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse), Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ -C30 und Nebenwirkungen.

Eine Begleitbehandlung war erlaubt, sofern diese im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich war. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bis Woche 26 traten in der Studie 301 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Für den Endpunkt MAVE wurde der Anteil der Patienten mit einem MAVE anhand der Erhebung der unerwünschten Ereignisse herangezogen. Ein MAVE war in der Studien 301 a priori als eines der folgenden Ereignisse definiert: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, 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.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Der Endpunkt Fatigue wurde anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) erhoben. Die FACIT-Fatigue Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, bestehend aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items

werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Die Auswertung erfolgte auf Basis des Gesamtscores aller 13 Items in Form einer Responderanalyse zur Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26.

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

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, herangezogen.

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

Durchbruchhämolyse

Für den Endpunkt wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2 -fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das $< 1,5$ -fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war.

Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind. Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen.

In der Studie 301 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den sechs verschiedenen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.

Nebenwirkungen

Bis Woche 26 sind in der Studie 301 weder Abbrüche wegen UEs noch Infektionen verursacht durch Menigokokken aufgetreten. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In die Studie wurden ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen. Somit liegen für Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, keine Daten vor.

In der vorgelegten Studie traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

In Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab.

Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30.

Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Für erwachsene Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ist der Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab in der Patientenpopulation b) die Ergebnisse der Studie 302 vorgelegt.

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor ≥ 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren, untersucht wurden.

Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert von $\leq 1,5$ -mal über dem Normbereich aufweisen und der LDH-Wert durfte in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation nicht > 2 -mal über dem Normbereich gewesen sein. Zudem durfte bei Patienten in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation kein MAVE aufgetreten sein.

In die Studie 302 wurden 197 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Ravulizumab (N = 98) oder Eculizumab (N = 99) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach der Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der 1. Studienmedikation erhalten: ja oder nein). Die Studie umfasste eine 26-wöchige, offene Behandlungsphase, gefolgt von einer Extensionsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die randomisierte Studienphase bis Woche 26 herangezogen.

Die Hämolyse, operationalisiert als mittlere Veränderung des LDH-Wertes zu Woche 26, stellte den primären Endpunkt in Studie 302 dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität (MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse), Lebensqualität (EORTC-QLQ-30) und Nebenwirkungen.

Eine Begleitbehandlung war erlaubt, sofern diese im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich waren. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es wird darauf hingewiesen, dass die jeweiligen Operationalisierungen der Endpunkte in Studie 302 analog zu der Erhebung der jeweiligen Endpunkte in Studie 301 durchgeführt wurden. Die Erläuterungen zu den einzelnen Endpunkten gelten demnach für Studie 302 wie zuvor beschrieben.

Mortalität

Bis Woche 26 traten in der Studie 302 keine Todesfälle auf.

Morbidität

MAVE

Bis Woche 26 traten keine MAVE in der Studie 301 auf.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für die Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue Skala, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Transfusionsvermeidung

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

Durchbruchhämolyse

Aufgrund der zuvor beschriebenen Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunktes Durchbruchhämolyse ist der Endpunkt nicht Bestandteil der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens.

Lebensqualität

Für 5 von 6 Items der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) zeigt sich kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Item globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. (1,8 vs. -2,7; MD 4,52 [95 %-KI 0,17;8,87]; $p = 0,042$). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g : 0,29 [0,01; 0,57]).

Nebenwirkungen

Bis Woche 26 sind in der Studie 302 weder Abbrüche wegen UEs noch Infektionen verursacht durch Menigokokken aufgetreten. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 302 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie.

In den vorgelegten Studien traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

In Bezug auf die Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab.

Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30.

Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die Patienten mit PNH im vorgelegten Dossier nicht in therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (Patientenpopulation a)) und vorbehandelte Patienten (≥ 6 Monate Eculizumab, stabil eingestellt) (Patientenpopulation b)).

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit zur Prävalenz der PNH in Deutschland (Angaben zur oberen Grenze). Weiterhin ist die methodische Herleitung des Anteils mit hoher Krankheitsaktivität oder mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität mit Unsicherheiten behaftet.

Den Angaben zur Anzahl der Patienten in Patientenpopulation a) und b) werden die Berechnungen vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt.

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

Ultomiris® (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Dezember 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/ultomiris-epar-all-authorised-presentations_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten und Patienten, die Ravulizumab voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt. Das Schulungsmaterial für Patienten enthält neben der Packungsbeilage einen Leitfaden für Patienten sowie eine Patientenkarte.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2020).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)².

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab	alle 8 Wochen	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Eculizumab	alle 12 - 16 Tage	22 - 30	1	22 - 30

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	3300 mg	3300 mg	11 x 300 mg	6	66 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Eculizumab	900 mg	900 mg	3 x 300 mg	22 - 30	66 - 90 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 § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	1	5.694,98 €	1,77 €	324,66 €	5.368,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	1	5.877,61 €	1,77 €	335,09 €	5.540,75 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

3. Bürokratiekosten

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 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2019 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 Ravulizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Dezember 2019 statt.

Mit Schreiben vom 10. Dezember 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Dossier vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Januar 2020 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Dezember 2019 21. Januar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2020 (BAnz AT 04.03.2020 B3), wie folgt zu ändern:

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

Ravulizumab

Beschluss vom: 6. Februar 2020

In Kraft getreten am: 6. Februar 2020

BAnz AT 16.03.2020 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2019):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

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

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten: ³

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Studie 301: Ravulizumab vs. Eculizumab

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-59), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	125	0 (0)	121	0 (0) ^b	-

Morbidität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
MAVE^c					
	125	2 (1,6) ^d	121	1 (0,8) ^e	1,94 [0,18; 21,07]; 0,682
Fatigue (FACIT-Fatigue-Verbesserung^f)					
	125	77 (61,6)	121	71 (58,7)	1,05 [0,86; 1,29]; 0,711
Transfusionsvermeidung^g					
	125	92 (73,6)	121	80 (66,1)	1,11 [0,94; 1,31]; 0,246

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ⁱ (SE)	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ⁱ (SE)	MD [95 %-KI] ^j ; p-Wert ^j
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^k							
globaler Gesundheitsstatus	125	56,1 (20,3)	12,91 (1,6)	121	57,5 (20,3)	12,8 (1,7)	0,07 [-4,31; 4,45]; 0,975
körperliche Funktion	125	76,6 (17,1)	13,5 (1,2)	121	76,4 (17,6)	11,4 (1,2)	2,07 [-1,09; 5,23]; 0,199
Rollenfunktion	125	72,0 (25,2)	17,5 (1,6)	121	73,0 (25,5)	16,3 (1,7)	1,25 [-3,08; 5,57]; 0,571
emotionale Funktion	125	73,5 (23,5)	16,2 (1,4)	121	75,2 (20,4)	13,5 (1,4)	2,70 [-0,96; 6,36]; 0,148
kognitive Funktion	125	80,4 (22,2)	10,3 (1,4)	121	78,5 (24,0)	11,7 (1,5)	-1,39 [-5,22; 2,44]; 0,477
soziale Funktion	125	76,5	15,4 (1,7)	121	74,8	11,5 (1,7)	3,88 [-0,65; 8,41];

		(24,3)			(25,8)		0,093
--	--	--------	--	--	--------	--	-------

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)					
	125	110 (88,0)	121	105 (86,8)	-
SUEs					
	125	11 (8,8)	121	9 (7,4)	1,18 [0,51; 2,75]; 0,769
Abbruch wegen UEs					
	125	0 (0)	121	0 (0)	-
Meningokokken-Infektionen					
	125	0 (0)	121	0 (0)	-
a) Berechnung des IQWiG, 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode) b) 1 Patient oder 1 Patientin ist während der Extensionsphase gestorben, der Grund war ein in der Extensionsphase diagnostiziertes Lungenkarzinom. Die Symptome des Lungenkarzinoms waren schon während der randomisierten Studienphase aufgetreten. c) definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere d) Beide Ereignisse waren tiefe Venenthrombosen. e) mesenteriale Venenthrombose f) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten zu Woche 26 g) Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht. h) Anzahl der Patienten mit Werten zum Studienbeginn, unklar wie viele Patienten in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. i) Änderungen, Mittelwertdifferenz zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) und 95 %-KI basieren auf MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlungsgruppe, beobachteten Stratifizierungsmerkmalen zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel), jeweiligem Wert zu Studienbeginn und Studienvisite, sowie Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. j) Berechnung des IQWiGs, asymptotischer p-Wert unter Normalverteilungsannahme. k) Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positiver Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention.					

Verwendete Abkürzungen:

DBH: Durchbruchhämolyse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pAVK: akuter peripherer Gefäßverschluss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normwerts; vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Studie 302: Ravulizumab **vs.** Eculizumab

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität					
	97	0 (0)	98	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
MAVE^b					
	97	0 (0)	96	0 (0)	-
Fatigue (FACIT-Fatigue-Verbesserung^c)					
	97	36 (37,1)	98	33 (33,7)	1,10 [0,75; 1,61]; 0,682
Transfusionsvermeidung^d					
	97	85 (87,6)	98	81 (82,7)	1,06 [0,94; 1,19]; 0,529

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] ^f ; p-Wert ^g
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^h							
globaler Gesundheitsstatus	97	75,3 (17,2)	1,8 (1,7)	98	69,5 (16,5)	-2,7 (1,7)	4,52 [0,17; 8,87]; 0,042 Hedges' g: 0,29 [0,01; 0,57] ^g
körperliche Funktion	97	88,3 (17,2)	4,0 (1,0)	98	87,6 (14,9)	1,8 (1,0)	2,24 [-0,10; 4,58]; 0,061
Rollenfunktion	97	86,6 (21,3)	5,1 (1,9)	98	83,3 (19,0)	0,7 (1,9)	4,41 [-0,35; 9,17]; 0,069
emotionale Funktion	97	87,2 (18,2)	3,8 (1,7)	98	78,9 (23,1)	4,2 (1,7)	-0,35 [-4,37; 3,66]; 0,864
kognitive Funktion	97	88,8 (19,8)	3,6 (1,5)	98	85,7 (21,8)	1,2 (1,6)	2,34 [-1,29; 5,98]; 0,207
soziale Funktion	97	85,2 (22,2)	8,3 (1,7)	98	80,6 (24,6)	8,7 (1,7)	-0,41 [-4,62; 3,79]; 0,848

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)					
	97	85 (87,6)	98	86 (87,8)	-
SUEs					
	97	4 (4,1)	98	8 (8,2)	0,51 [0,16; 1,62]; 0,253
Abbruch wegen UEs					
	97	0 (0)	98	0 (0)	-
Meningokokken-Infektionen					
	97	0 (0)	98	0 (0)	-
a) eigene Berechnung 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode) b) definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere c) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten zu Woche 26 d) Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte.					

Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht. e) Anzahl Patienten mit Werten zum Studienbeginn, unklar wie viele der Patienten in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. f) Änderungen, Mittelwertdifferenz zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) und 95 %-KI basieren auf MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlungsgruppe, beobachteten Stratifizierungsmerkmalen zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte), jeweiligem Wert zu Studienbeginn und Studienvisite, sowie Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. g) Berechnung des IQWiGs unter Annahme asymptotischer Normalverteilung h) Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positiver Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention. <u>Verwendete Abkürzungen:</u> DBH: Durchbruchhämolyse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pAVK: akuter peripherer Gefäßverschluss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis, ULN: obere Grenze des Normwerts; vs.: versus	
---	--

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
<u>Erläuterungen:</u> ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse
ca. 210 – 560 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind
ca. 50 - 140 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 Ultomiris® (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten und Patienten, die Ravulizumab voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt. Das Schulungsmaterial für Patienten enthält neben der Packungsbeilage einen Leitfaden für Patienten sowie eine Patientenkarte.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	354.324,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	365.689,50 – 498.667,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	22 - 30	1562 – 2130 €

b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	354.324,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	365.689,50 – 498.667,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Eculizumab	Zuschlag für die	71 €	1	22 - 30	1562-2130€

	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
--	--	--	--	--	--

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 16. März 2020
BAnz AT 16.03.2020 B1

Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2020 (BAnz AT 04.03.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ravulizumab wie folgt ergänzt:

Ravulizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2019):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Studie 301: Ravulizumab vs. Eculizumab

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-59), sofern nicht anders indiziert.


Mortalität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben	125	0 (0)	121	0 (0) ^b	–

Morbidität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a

MAVE^c

	125	2 (1,6) ^d	121	1 (0,8) ^e	1,94 [0,18; 21,07]; 0,682
--	-----	----------------------	-----	----------------------	------------------------------

Fatigue (FACIT-Fatigue-Verbesserung^f)

	125	77 (61,6)	121	71 (58,7)	1,05 [0,86; 1,29]; 0,711
--	-----	-----------	-----	-----------	-----------------------------

Transfusionsvermeidung^g

	125	92 (73,6)	121	80 (66,1)	1,11 [0,94; 1,31]; 0,246
--	-----	-----------	-----	-----------	-----------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ⁱ (SE)	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ⁱ (SE)	MD [95 %-KI] ^j ; p-Wert ^k

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^k

globaler Gesundheitsstatus	125	56,1 (20,3)	12,91 (1,6)	121	57,5 (20,3)	12,8 (1,7)	0,07 [–4,31; 4,45]; 0,975
körperliche Funktion	125	76,6 (17,1)	13,5 (1,2)	121	76,4 (17,6)	11,4 (1,2)	2,07 [–1,09; 5,23]; 0,199
Rollenfunktion	125	72,0 (25,2)	17,5 (1,6)	121	73,0 (25,5)	16,3 (1,7)	1,25 [–3,08; 5,57]; 0,571
emotionale Funktion	125	73,5 (23,5)	16,2 (1,4)	121	75,2 (20,4)	13,5 (1,4)	2,70 [–0,96; 6,36]; 0,148
kognitive Funktion	125	80,4 (22,2)	10,3 (1,4)	121	78,5 (24,0)	11,7 (1,5)	–1,39 [–5,22; 2,44]; 0,477
soziale Funktion	125	76,5 (24,3)	15,4 (1,7)	121	74,8 (25,8)	11,5 (1,7)	3,88 [–0,65; 8,41]; 0,093

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a

UEs (ergänzend dargestellt)

	125	110 (88,0)	121	105 (86,8)	–
--	-----	------------	-----	------------	---

SUEs

	125	11 (8,8)	121	9 (7,4)	1,18 [0,51; 2,75]; 0,769
--	-----	----------	-----	---------	-----------------------------



Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Abbruch wegen UEs	125	0 (0)	121	0 (0)	–
Meningokokken-Infektionen	125	0 (0)	121	0 (0)	–

- a) Berechnung des IQWiG, 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode)
- b) Ein Patient oder eine Patientin ist während der Extensionsphase gestorben, der Grund war ein in der Extensionsphase diagnostiziertes Lungenkarzinom. Die Symptome des Lungenkarzinoms waren schon während der randomisierten Studienphase aufgetreten.
- c) definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis/tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale/viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale/viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen-/Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss/Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere
- d) Beide Ereignisse waren tiefe Venenthrombosen.
- e) mesenteriale Venenthrombose
- f) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten zu Woche 26
- g) Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.
- h) Anzahl der Patienten mit Werten zum Studienbeginn, unklar wie viele Patienten in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.
- i) Änderungen, Mittelwertdifferenz zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) und 95 %-KI basieren auf MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlungsgruppe, beobachteten Stratifizierungsmerkmalen zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel), jeweiligem Wert zu Studienbeginn und Studienvisite sowie Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.
- j) Berechnung des IQWiGs, asymptotischer p-Wert unter Normalverteilungsannahme.
- k) Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positiver Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention.

Verwendete Abkürzungen:

DBH: Durchbruchhämolyse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pAVK: akuter peripherer Gefäßverschluss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normwerts ; vs.: versus



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Studie 302: Ravulizumab vs. Eculizumab

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt mortalität	97	0 (0)	98	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
MAVE ^b	97	0 (0)	96	0 (0)	–

Fatigue (FACIT-Fatigue-Verbesserung^c)

	97	36 (37,1)	98	33 (33,7)	1,10 [0,75; 1,61]; 0,682
--	----	-----------	----	-----------	-----------------------------

Transfusionsvermeidung^d

	97	85 (87,6)	98	81 (82,7)	1,06 [0,94; 1,19]; 0,529
--	----	-----------	----	-----------	-----------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] ^g ; p-Wert ^h

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^h

globaler Gesundheitsstatus	97	75,3 (17,2)	1,8 (1,7)	98	69,5 (16,5)	–2,7 (1,7)	4,52 [0,17; 8,87]; 0,042 Hedges' g: 0,29 [0,01; 0,57] ^g
----------------------------	----	----------------	-----------	----	----------------	---------------	---



Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N°	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^f (SE)	N°	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] ^f ; p-Wert ^g
körperliche Funktion	97	88,3 (17,2)	4,0 (1,0)	98	87,6 (14,9)	1,8 (1,0)	2,24 [-0,10; 4,58]; 0,061
Rollenfunktion	97	86,6 (21,3)	5,1 (1,9)	98	83,3 (19,0)	0,7 (1,9)	4,41 [-0,35; 9,17]; 0,069
emotionale Funktion	97	87,2 (18,2)	3,8 (1,7)	98	78,9 (23,1)	4,2 (1,7)	-0,35 [-4,37; 3,66]; 0,864
kognitive Funktion	97	88,8 (19,8)	3,6 (1,5)	98	85,7 (21,8)	1,2 (1,6)	2,34 [-1,29; 5,98]; 0,207
soziale Funktion	97	85,2 (22,2)	8,3 (1,7)	98	80,6 (24,6)	8,7 (1,7)	-0,41 [-4,62; 3,79]; 0,848
Nebenwirkungen							
Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)							
	97	85 (87,6)		98	86 (87,8)		-
SUEs							
	97	4 (4,1)		98	8 (8,2)		0,51 [0,16; 1,62]; 0,253
Abbruch wegen UEs							
	97	0 (0)		98	0 (0)		-
Meningokokken-Infektionen							
	97	0 (0)		98	0 (0)		-

- eigene Berechnung 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode)
- definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis/tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale/viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale/viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen-/Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss/Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere
- Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten zu Woche 26
- Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.
- Anzahl Patienten mit Werten zum Studienbeginn, unklar wie viele der Patienten in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.
- Änderungen, Mittelwertdifferenz zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) und 95 %-KI basieren auf MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlungsgruppe, beobachteten Stratifizierungsmerkmalen zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte), jeweiligem Wert zu Studienbeginn und Studienvs. sowie Interaktion von Studienvs. und Behandlungsgruppe.
- Berechnung des IQWiGs unter Annahme asymptotischer Normalverteilung
- Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positiver Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention.



Verwendete Abkürzungen:

DBH: Durchbruchhämolyse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellassung; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pAVK: akuter peripherer Gefäßverschluss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis, ULN: obere Grenze des Normwerts; vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

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

- Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse
ca. 210 bis 560 Patienten
- Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind
ca. 50 bis 140 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 Ultomiris® (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten und Patienten, die Ravulizumab voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt. Das Schulungsmaterial für Patienten enthält neben der Packungsbeilage einen Leitfaden für Patienten sowie eine Patientenkarte.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	354 324,30 €



Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten/Patient			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Eculizumab		365 689,50 – 498 667,50 €			
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)					
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	22 – 30	1 562 – 2 130 €

- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten/Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ravulizumab		354 324,30 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Eculizumab		365 689,50 – 498 667,50 €			
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)					
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	22 – 30	1 562 – 2 130 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ravulizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. Januar 2020 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 Patienten-gruppen"

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 Ärztesgesellschaften 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 18 Jahren mit R117H-Mutation)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivacaftor
- **Handelsname:** Kalydeco®
- **Therapeutisches Gebiet:** Zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-480)

Modul 1

(PDF 953.85 kB)

Modul 2

(PDF 381.15 kB)

Modul 3A

(PDF 1.26 MB)

Modul 3B

(PDF 1.35 MB)

Modul 3C

(PDF 1.18 MB)

Modul 3D

(PDF 1.01 MB)

Modul 3E

(PDF 1.20 MB)

Modul 4A

(PDF 3.90 MB)

Modul 4B

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/>

02.12.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab

(PDF 2.71 MB)

Modul 4C

(PDF 4.05 MB)

Modul 4D

(PDF 2.26 MB)

Modul 4E

(PDF 2.34 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 9.32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®)

Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H Mutation im CFTR-Gen vorliegt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2019

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 688.17 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
 - Mündliche Anhörung: 07.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **per E-Mail** 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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 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 Unternehmen, 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 **23.12.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2019-09-01-D-480*). 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 beigelegt 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 wird am 07.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab

Verfahren vom 01.09.2014 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren eingestellt)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.12.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	22.11.2019
Roche Pharma AG	21.11.2019
Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV) der Uniklinik RWTH Aachen	20.11.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.11.2019
DGHO	22.11.2019
Dr. med. Britta Höchsmann	22.11.2019
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	22.11.2019

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
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frick, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arnold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Derwand, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Emmermann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Hofstetter, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lux, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V						
Skarnvad, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Schubert, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. Britta Höchsmann						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Höchsmann, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zwei Fragestellungen für die Nutzenbewertung In seiner Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Ravulizumab im Anwendungsgebiet paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) vom 30.10.2019 formuliert das IQWiG zwei Fragestellungen mit dem Ziel der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei • Erwachsenen mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, • Erwachsenen mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, da diese beiden Populationen dem Anwendungsgebiet von Ravulizumab gemäß Zulassung vom 2. Juli 2019 entsprechen und in zwei separaten randomisierten kontrollierten Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) untersucht wurden (1, 2). Das empfohlene Dosierungsschema von Ravulizumab (Ultomiris®) ist jedoch unabhängig vom Behandlungsanlass identisch. Es besteht jeweils aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Dabei basieren die zu verabreichenden Dosen auf dem Körpergewicht des Patienten (2). Die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung erfolgt zudem stets mit dem Ziel, eine intravaskuläre Hämolyse sowie die damit verbundenen Symptome, Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern. Somit ergibt sich aus den im Anwendungsgebiet genannten und in der Nutzenbewertung separat betrachteten Populationen kein Unterschied für die Behandlung mit Ravulizumab und die damit verbundenen therapeutischen Ziele. Aus diesem Grund betrachtete die Alexion Pharma Germany GmbH im Nutzendossier die Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit PNH.	
Hoher Evidenzgrad mit sehr guter Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH legte die Alexion Pharma Germany GmbH im Nutzendossier trotz der Seltenheit der Erkrankung Evidenz aus zwei randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab vor. In die Studie ALXN1210-PNH-301 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH untersucht, die zuvor für mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren (1). Dabei handelt es sich um das größte klinische Studienprogramm für die sehr seltene Erkrankung PNH, in dem insgesamt 441 Patienten untersucht wurden. Beide Studien beinhalteten eine 26-wöchige randomisierte Behandlungsphase, in der die Patienten entweder mit Ravulizumab oder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden. Da es sich bei PNH um eine chronische Erkrankung handelt, sollen für die Nutzenbewertung bevorzugt Studien mit einer	Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab in der <i>Patientenpopulation a)</i> (Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse) die Ergebnisse der Studie 301 vorgelegt. Bei der Studie 301 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, untersucht wurde. Die Patienten mussten innerhalb der 3 Monate vor Screening mindestens ein PNHassoziiertes Symptom als Zeichen für eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (z.B. Fatigue, Hämoglobinurie, Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event, MAVE)). Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Laktatdehydrogenase (LDH) - Wert von $\geq 1,5$-mal der oberen Grenze des Normbereichs in die Studie eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab in der <i>Patientenpopulation b)</i>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen werden (1). Dieser Anforderung hat die Alexion Pharma Germany GmbH mit der vorgelegten Evidenz entsprochen. Zudem schätzte das IQWiG das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Studien als niedrig ein. Auch für die Endpunkte Gesamtmortalität, schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Vascular Events</i>, MAVEs), Transfusionsvermeidung, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Meningokokken-Infektionen wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet (1). In jeweils beiden Studienarmen wurden Ravulizumab und Eculizumab gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht (1-3). Zudem erhielten alle untersuchten Patienten in vergleichbarem Umfang supportive Therapien gemäß den Empfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (1, 4). Damit ist eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Insgesamt legte die Alexion Pharma Germany GmbH somit trotz der Seltenheit der Erkrankung PNH und der damit verbundenen erschwerten Generierung klinischer Evidenz für die Nutzenbewertung Daten der höchsten Evidenzstufe vor.	(Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind) die Ergebnisse der Studie 302 vorgelegt. Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen 8 Patienten mit PNH, die zuvor ≥ 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren, untersucht wurden. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert von $\leq 1,5$-mal über dem Normbereich aufweisen und der LDH-Wert durfte in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation nicht > 2-mal über dem Normbereich gewesen sein. Zudem durfte bei Patienten in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation kein MAVE aufgetreten sein
Zur Bedeutung von Transfusionsvermeidung PNH ist durch die chronisch verlaufende Hämolyse, die in einer Anämie resultieren kann, charakterisiert. Bei chronisch erniedrigten Hämoglobinwerten oder bei symptomatischer Anämie können Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten in regelmäßigen Abständen erforderlich	Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, stellten in der Studie 301 die co-primären Endpunkte dar. Einer der patientenrelevanten sekundären Endpunkte stellte die Transfusionsvermeidung sowohl in Studie 301 als auch in Studie 302 dar. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der Anteil der

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden (5-7). Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten birgt noch immer die Gefahr von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen. Dazu gehören akute (allergische) Transfusionsreaktionen, transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz, hämolytische Transfusionsreaktion, transfusionsbedingte bakterielle und/oder virale Infektion, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, Fehltransfusion, transfusionsbedingte Dyspnoe und posttransfusionelle Purpura (8). Durch die Vermeidung von Transfusionen kann auch das Risiko einer schwerwiegenden Transfusionsreaktion vermieden werden. Auch die Bundesärztekammer formuliert in der Richtlinie Hämotherapie sowie in den Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Empfehlungen zur Reduktion von Transfusionen. So ist vor der Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten patientenindividuell anhand jeweils aktueller Befunde zu prüfen, ob andere Maßnahmen geeignet sind, chronische oder akute Mangelzustände zu beheben und so Transfusionen mit Blutprodukten zu vermeiden (9). Außerdem sollte bei jedem Patienten mit einer akuten oder chronischen Anämie der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und gegebenenfalls eine kausale Therapie einzuleiten. Durch eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion soll die Exposition mit Fremdblut vermindert werden (10). In den klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde der Endpunkt Transfusionsvermeidung u.a. anhand der Anzahl und des Anteils an Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keine Transfusion benötigten, erhoben. In der randomisierten kontrollierten Studie ALXN1210-PNH-301 war bis zum Ende der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase der Anteil	Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, herangezogen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Patienten mit kompletter Transfusionsfreiheit unter der Therapie mit Ravulizumab um 6,8 % höher als bei einer Behandlung mit Eculizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 blieben unter Ravulizumab-Therapie 5,5 % mehr Patienten transfusionsfrei als unter Eculizumab-Therapie (11). Eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigte die Robustheit dieser Ergebnisse (1, 11). Aufgrund der genannten Risiken einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowie der Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Vermeidung von Transfusionen ist der Endpunkt Transfusionsvermeidung aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH in besonderer Weise patientenrelevant. Auch der G-BA bestätigte die Patientenrelevanz einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (12). Daher ist jede unter der Behandlung mit Ravulizumab vermiedene Transfusion als ein relevanter Behandlungserfolg und Nutzen für den Patienten zu betrachten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4, 30 (erstmal)	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> Anmerkung: Das IQWiG weist an mehreren Stellen in der Nutzenbewertung darauf hin, dass von der Zulassung auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, die trotz Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. „[...] für diese liegen somit keine Daten vor.“ Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ALXN1210-PNH-301 diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (Fragestellung 1 der Nutzenbewertung). Dabei war eine aktuelle oder zurückliegende Behandlung mit Komplementinhibitoren als Ausschlusskriterium definiert. Die Untersuchung von Patienten mit Vorbehandlung war Ziel der Studie ALXN1210-PNH-302. Hier wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bis unmittelbar vor Studienbeginn mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten (Fragestellung 2) (1, 11). Patientinnen und Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, waren in den klinischen Studien nicht eingeschlossen. Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte darauf hinweisen,	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In die Studie wurden ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen. Somit liegen für Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, keine Daten vor. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	dass die Rekrutierung dieser Patientengruppe aufgrund der sehr kleinen Populationsgröße sowie der transienten Natur hoher Krankheitsaktivität unter Eculizumab-Therapie schwierig ist. Eine annähernde Quantifizierung der Populationsgröße stellt der Anteil der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 dar, bei denen im 26-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraum unter der Therapie mit Eculizumab eine Durchbruchhämolyse auftrat. Dies betraf 11 % der mit Eculizumab behandelten Patienten (11). Die Ergebnisse der Extensionsphase der Studie ALXN1210-PNH-301, die auch in Modul 4 des Nutzendossiers vorgelegt wurden, liefern bereits erste Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Eculizumab-Vorbehandlung. So erlitten beispielsweise 12 der 13 Patienten (92 %), bei denen trotz Behandlung mit Eculizumab eine Durchbruchhämolyse aufgetreten war, in den nachfolgenden 26 Wochen nach der Umstellung auf Ravulizumab keine erneute Durchbruchhämolyse mehr (11). Somit stellt Ravulizumab eine geeignete Therapieoption für Patienten dar, die sich unter einer Behandlung mit Eculizumab nicht klinisch stabil zeigen.	
5, 39 bzw. 8, 15 (erstmalig)	Anmerkung: Zum Zusatznutzen von Ravulizumab im Hinblick auf den Endpunkt Transfusionsvermeidung kommt das IQWiG für beide Fragestellungen zu folgender Schlussfolgerung: „Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich	Der Endpunkt Transfusionsvermeidung stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Ausführungen, bezüglich der numerischen Überlegenheit von

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	<i>kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Wie bereits in der Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten dargelegt, ist der Endpunkt Transfusionsvermeidung aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH insbesondere patientenrelevant, da durch die Vermeidung von Transfusionen auch das Auftreten von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen vermieden wird. Auch die Bundesärztekammer empfiehlt therapeutische Ansätze und eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion, um eine Exposition mit Fremdblut zu vermindern, sodass jede unter der Behandlung mit Ravulizumab vermiedene Transfusion einen relevanten Behandlungserfolg und Nutzen für den Patienten darstellt. Aus diesem Grund ist aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab hinsichtlich Transfusionsvermeidung auch die bei beiden Fragestellungen beobachtete numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zu berücksichtigen, auch wenn diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen die statistische Signifikanzschwelle nicht unterschreiten. In der Studie ALXN1210-PNH-301 konnten bei den Komplement-	Ravulizumab gegenüber Eculizumab, werden zur Kenntnis genommen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird in den Studien der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, herangezogen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich in beiden vorgelegten Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	inhibitor-naiven Patienten unter Ravulizumab-Therapie im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab insgesamt 37 Transfusionen vermieden werden. Damit war die Anzahl notwendiger Transfusionen unter Ravulizumab-Therapie um etwa 25 % reduziert. Ebenso benötigten die mit Ravulizumab behandelten Patienten insgesamt 67 Einheiten an Erythrozytenkonzentraten weniger als die mit Eculizumab behandelten Patienten, was einer Reduktion der Exposition mit Fremdblut um 30 % entspricht. Aufgrund der klinischen Stabilität der in Studie ALXN1210-PNH-302 eingeschlossenen Patienten zeigten sich hier im Hinblick auf die Anzahl der Transfusionen bzw. transfundierter Einheiten an Erythrozytenkonzentraten zwar keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungen. Dennoch blieben unter Ravulizumab-Therapie 5,5 % mehr Patienten transfusionsfrei als unter der Behandlung mit Eculizumab (11). Somit wird für den Endpunkt Transfusionsvermeidung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet.	
6, 24 bzw. 9, 3 (erstmal)	Anmerkung: Zur Operationalisierung des Endpunktes Meningokokken-Infektionen merkt das IQWiG bei beiden Fragestellungen an: „Der Endpunkt Meningokokken-Infektionen war in der Studie über eine Zusammenfassung von bevorzugten Begriffen (PTs) aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) operationalisiert. Dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden.“	Bis Woche 26 sind in Studien 301 und 302 weder Abbrüche wegen UEs noch Infektionen verursacht durch Meningokokken aufgetreten. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Vorgeschlagene Änderung: In den klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurden die folgenden PTs im Endpunkt Meningokokken-Infektionen berücksichtigt: Meningokokken-Bakteriämie (engl. Meningococcal bacteraemia), Meningokokken-Meningitis (engl. Meningitis meningococcal), Meningokokken-Infektion (engl. Meningococcal infection), Meningokokken-Sepsis (engl. Meningococcal sepsis), Meningokokken-Karditis (engl. Meningococcal carditis), Meningokokken-Encephalitis (engl. Encephalitis meningococcal), Meningokokken-Endocarditis (engl. Endocarditis meningococcal), Meningokokken-Myokarditis (engl. Myocarditis meningococcal), Meningokokken-Sehnerventzündung (engl. Optic neuritis meningococcal) und Meningokokken-Perikarditis (engl. Pericarditis meningococcal).	
8, 24 (erstmalig)	Anmerkung: Die Ergebnisse des Vergleichs von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab in der Studie ALXN1210-PNH-302 fasst das IQWiG wie folgt zusammen: „[...] da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte auf die ergänzende Darstellung der anhand des EORTC QLQ-C30 gewonnenen Ergebnisse in Anhang B der Nutzenbewertung hinweisen. In der Kategorie Morbidität zeigte sich in der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 bei der Symptomskala Fatigue eine mittlere Differenz der Veränderung der Skalenwerte von -4,74 (95 %-KI = [-9,07; -0,42]) zugunsten von Ravulizumab. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Fatigue als unter Eculizumab-Behandlung ($p = 0,032$) (1). In der in Modul 4 des Nutzendossiers vorgelegten Responder-Analyse, die gemäß Empfehlung des G-BA auf Basis einer Verbesserung des Skalenwertes um mindestens 10 Punkte durchgeführt wurde (12), zeigten zudem unter Ravulizumab-Behandlung 9,6 % mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue als unter Eculizumab-Behandlung (11). Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase der Studie ALXN-PNH-302 mit einer mittleren Differenz der Veränderung der Werte der Skala globaler Gesundheitsstatus von 4,52 (95 %-KI = [0,17; 8,87]) unter Ravulizumab-Behandlung auch eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität als unter Eculizumab-Behandlung ($p = 0,042$) (1). Dabei war unter der	Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ -C30 stellt in den vorgelegten Studien einen patientenrelevanten sekundären Endpunkt dar. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit 7 PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen. In der Studie 301 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den sechs verschiedenen Funktionsskalen des EORTC QLQ30- C30. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 302 ebenfalls die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Für 5 von 6 Items der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Item globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ravulizumab gegenüber

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Behandlung mit Ravulizumab bei 4,2 % mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 10 Punkten zu beobachten als unter der Behandlung mit Eculizumab (11). Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH deutlich erschwert ist. Aus diesem Grund wurden die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 als Nicht-Unterlegenheitsstudien geplant und durchgeführt, wodurch die statistische Power zur Detektion von Überlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab deutlich limitiert ist. Um eine ausreichende statistische Power zur Detektion von Überlegenheit zu gewährleisten, wäre je nach Endpunkt das Drei- bis Vierfache der aktuellen Patientenzahlen notwendig gewesen, was bei der sehr seltenen Erkrankung PNH praktisch nicht umsetzbar ist. Aus diesem Grund sind bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab alle statistisch signifikanten sowie numerisch bedeutsamen Ergebnisse zu berücksichtigen, sodass für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegt.	Eculizumab. (1,8 vs. -2,7; MD 4,52 [95 %-KI 0,17;8,87]; p = 0,042). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,29 [0,01; 0,57]). Somit bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
13, 17 (erstmal)	Anmerkung: Die Vorlage der Evidenz aus den beiden weiteren Untersuchungen ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 kommentiert das IQWiG wie folgt: <i>„Mit diesen Studien legt der pU keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab gegeben ist. Dementsprechend werden beide Studien nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Bei den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 handelt es sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosis-Eskalationsstudien von Ravulizumab mit Patientinnen und Patienten mit PNH, die vorher nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (1, 11). PNH ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer limitierten Patientenpopulation, sodass jedwede Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei PNH-Patienten als relevant einzuschätzen ist. Zudem lieferten diese beiden Dosis-Eskalationsstudien wertvolle zusätzliche Daten zum Verständnis der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ravulizumab bei Komplementinhibitor-naiven Patienten mit PNH. Die Ergebnisse dieser Studien waren außerdem ausschlaggebend für das Design der beiden randomisierten kontrollierten Studien (13). Aus den eben	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	genannten Gründen wurden die Ergebnisse der beiden Dosis-Eskalationsstudien im Nutzendossier ergänzend zu den Ergebnissen aus den beiden randomisierten kontrollierten Studien dargestellt. In beiden Dosis-Eskalationsstudien zeigten sich relativ zur Baseline signifikante positive Effekte der Behandlung mit Ravulizumab auf patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (11).	
14, Tabelle 6	Anmerkung: Laut Tabelle 6 der Nutzenbewertung fand in Studie ALXN1210-PNH-301 keine Nachbeobachtung statt. In Fußnote e der Tabelle 6 ist die Nachbeobachtung der Patienten von bis zu 2 Jahren jedoch beschrieben. Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH schlägt vor, in Tabelle 6 statt „keine“ Nachbeobachtung die Nachbeobachtung von „bis zu 2 Jahren“ darzustellen.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
16, 20 (erstmalig)	Anmerkung: Die Vorlage der Daten der Extensionsphasen der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 kommentiert das IQWiG wie folgt: „Die Daten der Extensionsphase sind, abweichend vom Vorgehen des pU, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist.“	Die Studien 301 und 302 umfassten eine 26-wöchige, offene Behandlungsphase, gefolgt von einer Extensionsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich die randomisierten Studienphasen bis Woche 26 herangezogen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Vorgeschlagene Änderung: Dieses Vorgehen des IQWiG für die Nutzenbewertung ist aufgrund des fehlenden Vergleichs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab in den Extensionsphasen der randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nachvollziehbar. Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte dennoch darauf hinweisen, dass aufgrund der längeren Halbwertszeit und den damit verbundenen längeren Dosierungsintervallen von Ravulizumab im 26-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraum lediglich die Initialdosis sowie drei Erhaltungsdosen verabreicht wurden. Aus diesem Grund forderte die Zulassungsbehörde die Vorlage aller in den Extensionsphasen der beiden Studien gesammelten Daten (13), sodass diese zusätzliche Evidenz relevant für die Evaluation der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab ist. Auch der G-BA empfahl in einem Beratungsgespräch vom 22. Februar 2019 im Hinblick auf den chronischen Krankheitsverlauf der PNH zur Beurteilung von Langzeiteffekten eine Nachbeobachtungszeit von weiteren 26 Wochen (12).	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
26, Tabelle 13; 31, Tabelle 14; 47, Tabelle 24; 52, Tabelle 25	Anmerkung: In den Tabellen 13, 14, 24 und 25 sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils als „<i>keine verwertbaren Daten</i>“ zusammengefasst. In einer Fußnote wird jedoch jeweils die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 beschrieben. Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte an dieser Stelle auf die mittels EORTC QLQ-C30 gewonnenen und im Nutzendossier für alle Studien berichteten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verweisen (11). Wie unten ausgeführt, entspricht der Fragebogen EORTC QLQ-C30 nach wie vor dem besten verfügbaren und dem in der Literatur etablierten Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von PNH-Patienten. Die Anwendung des EORTC QLQ-C30 bei PNH-Patienten erscheint valide, sodass im Nutzendossier verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt wurden. Auch das IQWiG stellte diese vorgelegten Daten mit zusätzlichen eigenen Berechnungen ergänzend in Anhang B der Nutzenbewertung dar (1).	Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
30, 10; 51, 6	Anmerkung: Zur Vorlage von Subgruppenanalysen schreibt das IQWiG in der Nutzenbewertung: <i>„Der pU legt für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte insgesamt nur für den Endpunkt Transfusionsvermeidung Subgruppenanalysen vor.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte darauf hinweisen, dass für alle im Nutzendossier dargestellten Endpunkte Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation, Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel), Region, Ethnizität und Transfusionsvorgeschichte gemäß der in der Verfahrensordnung des G-BA spezifizierten Anforderungen (14) und den Allgemeinen Methoden des IQWiG vorgelegt wurden (11, 15).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
33, 1	Anmerkung: Die Gesamtaussage des IQWiG zum Zusatznutzen (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) lautet wie folgt: <i>„In der Studie 301 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	<i>Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte an dieser Stelle insbesondere auf die in der Studie ALXN1210-PNH-301 beobachtete deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die unter der Behandlung vollständig transfusionsfrei blieben, hinweisen. Wie bereits in der Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten ausgeführt, stellt aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH jede vermiedene Transfusion einen relevanten Nutzen für die Patienten dar. In einer post-hoc durchgeführten Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab außerdem statistisch signifikant überlegen gegenüber der Behandlung mit Eculizumab ($p = 0,0337$). Auch die Zeit bis zum Auftreten einer Durchbruchhämolyse war unter Ravulizumab-Therapie statistisch signifikant länger als unter Eculizumab-Therapie ($p = 0,0489$) (11). Wie unten dargestellt, ist aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH davon auszugehen, dass mithilfe des Endpunktes Durchbruchhämolyse alle hämolysebedingten Symptome vollständig erfasst wurden, sodass sich auch hier ein	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In der vorgelegten Studie traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	patientenrelevanter Zusatznutzen von Ravulizumab zeigte. Wie bereits oben erläutert, sind bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH alle statistisch signifikanten sowie numerisch bedeutsamen Ergebnisse zu berücksichtigen. In der Gesamtschau ergibt sich somit bei Fragestellung 1 (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.	Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein Zusatznutzen nicht belegt ist
36, Tabelle 17	Anmerkung: Laut Tabelle 17 der Nutzenbewertung fand in Studie ALXN1210-PNH-302 keine Nachbeobachtung statt. In Fußnote c der Tabelle 17 ist die Nachbeobachtung der Patienten von bis zu 2 Jahren jedoch beschrieben. Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH schlägt vor, in Tabelle 17 statt „keine“ Nachbeobachtung die Nachbeobachtung von „bis zu 2 Jahren“ darzustellen.	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
54, 16	Anmerkung: Die Gesamtaussage des IQWiG zum Zusatznutzen (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) lautet wie folgt: „In der Studie 302 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	<i>Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte an dieser Stelle auf die bereits oben dargestellten Ergebnisse zu der anhand des EORTC QLQ-C30 erhobenen Morbidität und Lebensqualität hinweisen. In der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich in den in Anhang B der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Fatigue sowie des globalen Gesundheitsstatus als unter der Behandlung mit Eculizumab ($p = 0,032$ bzw. $p = 0,042$) (1). Dabei zeigten unter Ravulizumab-Therapie zudem 9,6 % bzw. 4,2 % mehr Patienten klinisch relevante Verbesserungen anhand einer Verbesserung der Skalenwerte um mindestens 10 Punkte als unter Eculizumab-Behandlung (11). Die Verwendung des EORTC QLQ-C30 zur Erfassung patientenrelevanter Effekte der Morbidität und Lebensqualität	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 302 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In den vorgelegten Studien traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	erscheint valide (siehe unten). Wie bereits oben erläutert, sind zudem bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH alle statistisch signifikanten sowie numerisch bedeutsamen Ergebnisse zu berücksichtigen, sodass sich in der Gesamtschau bei Fragestellung 2 (klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ergibt.	Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
60, 5	Anmerkung: Die Methodik der Informationsbeschaffung kommentiert das IQWiG mit folgenden Punkten: • <i>MEDLINE, Abschnitt 4-A1, die Trefferzahl in Zeile 21 passt nicht zur angegebenen Syntax (nicht plausibler einzelner Buchstabe „f“)</i> • <i>MEDLINE und Embase, Abschnitte 4-A1 und 4-A4, ungültige Syntax bei allen Suchzeilenverknüpfungen (es wurden Rautezeichen hinzugefügt)</i> • <i>MEDLINE und Embase, Abschnitte 4-A1 und 4-A4, es fehlt eine Erläuterung welches Rechercheergebnis selektiert wurde (Es ist unklar, ob für MEDLINE Zeile 29 oder 31 bzw. für Embase Zeile 19 oder 21 selektiert wurde.)</i> • <i>Abbildung 4-17 (Seite 1259), Flussdiagramm rechnerisch nicht korrekt</i> • <i>Tabellen 4-10, 4-11 und 4-362, der pU zitiert jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Registereinträgen pro Studie und ordnet der Studie 302 einen falschen Registereintrag aus PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH legt mit der Stellungnahme	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)				
	die jeweils zur systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken CENTRAL, MEDLINE und Embase verwendete Syntax im Original vor (16). Die Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in der Datenbank MEDLINE auf Basis der Ergebnisse in Zeile 29 der Syntax. In der Datenbank Embase wurden randomisierte kontrollierte Studien anhand der Ergebnisse in Zeile 19 der Syntax identifiziert. Für die Identifikation von weiteren Untersuchungen wurden in der Datenbank MEDLINE die Ergebnisse aus Zeile 31 und in der Datenbank Embase die Ergebnisse aus Zeile 21 der Syntax verwendet. Die Alexion Pharma Germany GmbH legt mit der Stellungnahme auch eine korrigierte Version der Abbildung 4-17 aus Modul 4 des Nutzendossiers vor (17). Die nachfolgende Tabelle 1 enthält außerdem die vollständige Liste aller Treffer der am 2. Mai 2019 durchgeführten Suche nach RCT in Studienregistern. <i>Tabelle 1: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Ravulizumab</i> <table><tr><th>Studie</th><th>Name des Studienregisters (Zitat)</th></tr><tr><td>ALXN1210-PNH-301</td><td>clinicaltrials.gov (18) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (19) http://apps.who.int/trialsearch (20)</td></tr></table>	Studie	Name des Studienregisters (Zitat)	ALXN1210-PNH-301	clinicaltrials.gov (18) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (19) http://apps.who.int/trialsearch (20)	
Studie	Name des Studienregisters (Zitat)					
ALXN1210-PNH-301	clinicaltrials.gov (18) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (19) http://apps.who.int/trialsearch (20)					

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)				
	<table><tr><td></td><td>https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (21)</td></tr><tr><td>ALXN1210-PNH-302</td><td>clinicaltrials.gov (22) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (23) http://apps.who.int/trialsearch (24) https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (25)</td></tr></table>		https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (21)	ALXN1210-PNH-302	clinicaltrials.gov (22) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (23) http://apps.who.int/trialsearch (24) https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (25)	
	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (21)					
ALXN1210-PNH-302	clinicaltrials.gov (22) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (23) http://apps.who.int/trialsearch (24) https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (25)					
69, 29	Anmerkung: Zur Operationalisierung von Durchbruchhämolyse führt das IQWiG aus: „In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch infrage gestellt, inwieweit tatsächlich die Erfassung aller dieser Symptome durch die vom pU angewandte Operationalisierung (Erhebung von Symptomen verknüpft mit gleichzeitiger Erhöhung des LDH-Werts) gewährleistet ist. Dass die vollständige Erfassung der oben beschriebenen Symptome nicht gewährleistet ist, wird in					

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	<i>der Studie 301 z. B. an der Anzahl der aufgetretenen MAVE deutlich. Ein MAVE stellt gemäß obiger Definition ein mögliches Symptom der DBH dar. In der Studie 301 traten insgesamt 3 MAVE auf. Dabei handelte es sich um 2 tiefe Venenthrombosen sowie 1 mesenteriale Venenthrombose, die mit hoher Wahrscheinlichkeit als krankheitsbedingte Ereignisse anzusehen sind. Von diesen 3 MAVEs wurde jedoch kein Ereignis als DBH gewertet, was sich daraus ergeben muss, dass das gleichzeitig zu erfüllende Kriterium für den Verlauf des LDH-Wertes nicht gegeben war. Inwiefern diese unvollständige Erfassung auch für andere Symptome zutrifft, geht aus den Unterlagen nicht hervor. Insgesamt wird die DBH aus den beschriebenen Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte zunächst darauf hinweisen, dass ein MAVE jederzeit unabhängig von einer Durchbruchhämolyse auftreten kann. So lag bei den Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301, bei denen jeweils ein MAVE auftrat (Patientin 0272-303, Patient 0426-301 und Patientin 0422-302), unter Komplementinhibitorthherapie zum Zeitpunkt des Ereignisses jeweils kein LDH-Wert $\geq 1,5$-fach des oberen Normwertes (246 U/L) vor (26).	Für den Endpunkt Durchbruchhämolyse wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2-fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das $< 1,5$-fache der oberen Normgrenze zu

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Vielmehr lagen bei allen drei Patienten zusätzliche Risikofaktoren für eine Thrombose vor. So war bei Patientin 0272-303 das Thromboserisiko zusätzlich durch die Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums erhöht (27-30). Zudem hatte die Patientin eine schwere aplastische Anämie in der Vorgeschichte. Auch Patientin 0422-302 nahm ein orales Kontrazeptivum ein und litt zusätzlich an einer aplastischen Anämie, deren Verschlimmerung gleichzeitig mit dem als MAVE klassifizierten Ereignis zu einer neutropenischen Kolitis (Typhilitis) führte (27, 28). Das Vorliegen einer aplastischen Anämie ist ebenfalls mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien verbunden, wobei die Pathogenese von venösen Thromboembolien bei aplastischer Anämie noch nicht hinreichend geklärt ist (31). Patient 0426-301 klagte bereits vor Studienbeginn über Wadenschmerzen, woraufhin eine prophylaktische Antikoagulation mit Rivaroxaban begonnen wurde. Wenig später entwickelte der Patient ein Beinödem. Drei Wochen nach der ersten Dosis Ravulizumab wurde die Antikoagulationstherapie abgesetzt. In der Folge klagte der Patient erneut über Wadenschmerzen und entwickelte schließlich eine tiefe Venenthrombose im rechten Unterschenkel (27, 28). Dieser Verlauf der Symptomatik deutet darauf hin, dass das MAVE bereits vor Studienbeginn akut begonnen hatte. Zum Zeitpunkt des Screenings lag der LDH-Wert des Patienten bei 1.931 U/l und betrug damit fast das Achtfache der	beobachten gewesen war. Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind. Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	oberen Normgrenze von 246 U/l (26), sodass der Patient einem erhöhten Thromboserisiko ausgesetzt war (32). Unter der Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich der LDH-Wert des Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der tiefen Venenthrombose im Sinne der Operationalisierung einer Durchbruchhämolyse unauffällig, sodass die Hämolyse effektiv behandelt war und es sich bei dem MAVE nicht um eine Durchbruchhämolyse handelte. Zusammenfassend liegen bei zwei der drei in der Studie ALXN1210-PNH-301 aufgetretenen MAVEs Hinweise auf eine mögliche von der PNH unabhängige Genese vor, sodass nicht davon ausgegangen werden kann, dass diese MAVEs mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die PNH bedingt waren. Auf ähnliche Art und Weise könnten auch andere nicht durch die PNH bedingte Symptome, die beispielsweise aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden aplastischen Anämie auftraten (33), im Sinne der Operationalisierung nicht als Ereignisse einer Durchbruchhämolyse gewertet worden sein. Bei dem verbleibenden Patienten hatte das MAVE vermutlich bereits vor Therapiebeginn akut begonnen. Die zu diesem Zeitpunkt erhöhte Hämolyse konnte effektiv durch die Behandlung mit Ravulizumab kontrolliert werden. Folglich wurde die Entwicklung der Thrombose mit hoher Wahrscheinlichkeit durch das Absetzen der vor Studienbeginn initiierten Antikoagulationstherapie gefördert. Damit wurden im Endpunkt Durchbruchhämolyse alle trotz	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Behandlung mit einem Komplementinhibitor aufgetretenen, hämolysebedingten Symptome vollständig erfasst. Die PNH ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine chronische Hämolyse gekennzeichnet ist. Die chronische Hämolyse bedingt die für die PNH typischen krankheitsassoziierten Symptome. Durch die verlängerte Halbwertszeit sowie die individualisierte Dosierung kann Ravulizumab im Gegensatz zu Eculizumab nachweislich eine vollständige C5-Inhibition über längere Dosierungsintervalle hinweg gewährleisten und so das Risiko einer Durchbruchhämolyse senken (11, 34). So erlitten in der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab 6,7 % weniger Patienten eine Durchbruchhämolyse als unter Eculizumab-Behandlung. Damit war die Prävalenz von Durchbruchhämolysen pro 100 Patientenjahre unter Ravulizumab statistisch signifikant geringer als unter Eculizumab ($p = 0,0337$). Auch die Analyse der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse zeigte, dass das Risiko einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant geringer ist als unter der Behandlung mit Eculizumab ($p = 0,0489$). In der Studie ALXN1210-PNH-302 kam es unter Ravulizumab-Behandlung bei keinem der Patienten zu einer Durchbruchhämolyse, während unter Eculizumab-Behandlung 5,1 % der Patienten eine Durchbruchhämolyse erlitten (11).	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Tritt bei PNH-Patienten unter Therapie eine Durchbruchhämolyse auf, bedeutet dies gleichzeitig die Rückkehr der PNH-bedingten Symptome, die mit einer hohen Krankheitslast einhergehen. Durch die Kombination von Symptomatik mit dem physiologischen Parameter der Hämolyse (LDH) dient der Endpunkt Durchbruchhämolyse der Erfassung hämolysebedingter, d.h. erkrankungsspezifischer Symptome der PNH, die trotz Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftreten. Nur anhand dieser spezifischen Kombination können in der klinischen Praxis valide Entscheidungen über einen zusätzlichen patientenindividuellen Therapiebedarf getroffen werden. Durch eine geringere Häufigkeit von Durchbruchhämolysen kann das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen und Folgeschäden vermieden und somit der durch diese Komplikationen bedingte Therapiebedarf verringert werden (11). Damit stellt der Endpunkt Durchbruchhämolyse aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab dar.	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
71, 24	Anmerkung: Zur Auswertung des patientenberichteten PNH-Symptomfragebogen merkt das IQWiG an: <i>„In Modul 4 A des Dossiers stellt der pU Post-hoc-Auswertungen ausschließlich zum Vorhandensein der einzelnen Symptome dar. Auswertungen zu den mit den 3 Skalen abgefragten Häufigkeit des Auftretens, dem Schweregrad und dem mit dem Symptom verbundenen Leiden berichtet der pU nicht.“</i> sowie <i>„Vor diesem Hintergrund erscheint die alleinige Auswertung des Vorhandenseins / Nichtvorhandenseins der einzelnen Symptome nicht sinnvoll, da theoretisch viele Auswertungsoptionen möglich sind, aber keine a priori festgelegt war.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Der in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 verwendete patientenberichtete PNH-Symptomfragebogen wurde bisher nicht nach den höchsten methodischen Standards validiert. Aus diesem Grund wurden im Nutzendossier keine Auswertungen zu Häufigkeit des Auftretens, Schweregrad der Symptome und dem damit verbundenen Leiden vorgelegt (11), auch wenn solche Analysen a priori geplant waren (35). Die im PNH-Symptomfragebogen erfragten Symptome	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	(Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Morgenurins, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Fatigue, abdominale Schmerzen, Verwirrtheit, Schluckbeschwerden und erektile Dysfunktion) sind jedoch charakteristisch für die PNH (34). Die im Nutzendossier dargestellte Auswertung der Patientenantworten nach Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein des jeweiligen Symptoms war gemäß des statistischen Analyseplans vor Einreichung der Protokolländerung vom 23. Oktober 2017 a priori geplant (35). Zudem weist die von den Patienten vorgenommene Einschätzung des Vorhandenseins bzw. Nichtvorhandenseins des jeweiligen Symptoms eine sehr hohe Augenscheinvalidität auf, sodass aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH die im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse als ausreichend valide einzuschätzen sind. Auch das IQWiG zieht in der Nutzenbewertung die von den Patienten zum Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von Symptomen gemachten Angaben zur Einschätzung der zur Baseline bei den Patienten vorliegenden Symptomatik heran (1).	
72, 7	Anmerkung: Zur Datenerhebung des patientenberichteten PNH-Symptomfragebogens kommentiert das IQWiG: „Daher ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in den beiden Studien Daten über einen Zeitraum von 26 Wochen vorliegen und warum in die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Woche 26 fast alle randomisierten Patientinnen und Patienten eingingen, zumal der pU angibt, dass das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt wurde.“	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Vorgeschlagene Änderung: Die für den patientenberichteten PNH-Symptomfragebogen von der Alexion Pharma Germany GmbH vorgenommene Einschätzung der Umsetzung des ITT-Prinzips als nicht vollständig basierte auf der Tatsache, dass die Erhebung des patientenberichteten PNH-Symptomfragebogens laut Studienprotokoll nicht für alle Patienten vorgesehen war, da die Erhebung mit dem Amendment vom 23. Oktober 2017 eingestellt werden sollte (11). Aufgrund des regulatorischen Prozesses vergeht in der Regel jedoch einige Zeit von der Genehmigung einer Protokolländerung bis zur Umsetzung in den teilnehmenden Zentren. Aus diesem Grund wurden auch nach dem 23. Oktober 2017 weiterhin Fragebogendaten gesammelt, sodass schließlich trotz der Protokolländerung für fast alle randomisierten Patienten Daten aus dem patientenberichteten PNH-Symptomfragebogen vorlagen. Damit bilden die in Modul 4 des Nutzendossiers genannten Patientenzahlen pro Visite die tatsächliche Zahl der Patienten ab, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
74, 42	Anmerkung: Zur Validität des EORTC QLQ-C30 im Anwendungsgebiet PNH führt das IQWiG aus: <i>„Der Einschätzung des pU zur Validität des EORTC QLQ-C30 im Anwendungsgebiet wird nicht zugestimmt. In der vom pU</i>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	<i>angeführten Studie Weitz 2013 [25] wurden Patientinnen und Patienten mit PNH zur Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 befragt. Die Autoren kommen zwar zu dem Ergebnis, dass das Instrument grundsätzlich geeignet ist, um Daten zu Morbidität und Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit PNH zu erheben. Allerdings weisen die Autoren gleichzeitig darauf hin, dass von den befragten Patientinnen und Patienten zusätzliche Aspekte vorgeschlagen wurden, die die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patientinnen und Patienten mit PNH erhöhen könnten.</i> <i>Zudem wurden in einer Untersuchung von Groth 2017 [34] Patientinnen und Patienten mit PNH und / oder aplastischer Anämie für die Entwicklung eines neuen Fragebogens ebenfalls zu Aspekten der Erkrankung und deren Wichtigkeit befragt. [...] Die Autoren sehen die Verwendung des EORTC QLQ-C30 im Ergebnis als kritisch an und fordern die Entwicklung eines neuen Instruments für die Population der Patientinnen und Patienten mit PNH und / oder aplastischer Anämie. Insbesondere schlussfolgern die Autoren, dass 12 Items des EORTC QLQ-C30 von Patientinnen und Patienten mit PNH nicht als wichtig bewertet werden. [...] Zudem seien weitere für Patientinnen und Patienten mit PNH wichtige Lebensqualitätsaspekte (z. B. ständige Angst vor Infektionen, Abhängigkeit von zeitaufwendigen Therapien) im EORTC QLQ-C30 nicht abgebildet. Insgesamt ist aufgrund der unterschiedlichen Einschätzungen der beiden Publikationen Weitz 2013 [25] und Groth 2017 [34] unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die</i>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	<i>Morbidität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte zunächst auf die Einschätzung des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 22. Februar 2019 hinweisen, in dem der G-BA das Messinstrument EORTC QLQ-C30 als „prinzipiell geeignet, um patientenrelevante Effekte in den Domänen Morbidität und Lebensqualität in der vorliegenden Indikation zu erfassen“ einschätzte (12). Diese Einschätzung teilt die Alexion Pharma Germany GmbH. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird routinemäßig im Internationalen PNH-Register eingesetzt und hat sich bereits in der Vergangenheit als sensitiv zur Erfassung von Unterschieden in der Morbidität und Lebensqualität sowohl zwischen PNH-Patienten und der Allgemeinbevölkerung als auch zwischen verschiedenen PNH-Patientengruppen erwiesen. So konnte anhand der Erhebung des EORTC QLQ-C30 demonstriert werden, dass PNH-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einen schlechteren globalen Gesundheitsstatus aufweisen (32, 36). Darüber hinaus konnten anhand des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich Symptomatik und Lebensqualität zwischen PNH-Patienten mit und ohne Thrombose in der Vorgeschichte sowie	Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit 7 PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	zwischen symptomatischen und asymptomatischen PNH-Patienten festgestellt werden (32). Zudem wurden bereits in der Vergangenheit bei PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab anhand des EORTC QLQ-C30 signifikante Verbesserungen der Morbidität und Lebensqualität nachgewiesen (36-39). Weiterhin ist zu beachten, dass der Einschluss der 12 EORTC QLQ-C30-Items, die in der Befragung von Groth et al. (2017) von den Patienten als nicht wichtig bewertet wurden (36), in die im Nutzendossier vorgelegten Analysen durch die Erhöhung der Fehlervarianz lediglich zu einer Unterschätzung der Behandlungseffekte führen könnte. Dieser Umstand wurde im Nutzendossier bei der Durchführung von Responder-Analysen berücksichtigt, indem diese Analysen a priori nur für die drei für PNH-Patienten besonders relevanten EORTC QLQ-C30-Skalen Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion und Fatigue geplant waren (11). Ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Lebensqualität von PNH-Patienten war zum Zeitpunkt der Studieninitiierung nicht verfügbar und befindet sich aktuell in der Entwicklung (36, 40). Somit entspricht der EORTC QLQ-C30 nach wie vor dem besten verfügbaren und dem in der Literatur etablierten Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von PNH-Patienten. Die Anwendung des EORTC QLQ-C30 bei PNH-	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Patienten erscheint damit valide, sodass die anhand des EORTC QLQ-C30 gewonnenen Ergebnisse zur Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung mit Ravulizumab aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH als patientenrelevant einzuschätzen und zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab heranzuziehen sind.	
85, 19	Anmerkung: Zu Schritt 3 der von der Alexion Pharma Germany GmbH in Modul 3 des Nutzendossiers vorgelegten Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation merkt das IQWiG an: „Die vom pU genannten Patientenzahlen, die seiner Berechnung der Spanne zugrunde liegen, sind der vom pU mitgelieferten Quelle (Analyse zum PNH-Register, Table 3, abweichend von der vom pU zitierten Table 17 [38]) nicht zu entnehmen, da dort keine Labordaten, keine Angaben über das Vorliegen von Krankheitsanzeichen oder Details über eine Behandlung mit Eculizumab zu finden sind.“ Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH reicht mit ihrer Stellungnahme die in Modul 3 des Nutzendossiers zitierte „Table 17“ aus der Analyse der Daten des PNH-Registers aus Deutschland vom 8. Januar 2019 ein (41). Aus dieser geht hervor, dass zum genannten Datum der Datenabfrage von 366 PNH-Patienten ein vollständiger	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die Patienten mit PNH im vorgelegten Dossier nicht in therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (Patientenpopulation a)) und vorbehandelte Patienten (≥ 6 Monate Eculizumab, stabil eingestellt) (Patientenpopulation b)). Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit zur Prävalenz der PNH in Deutschland (Angaben zur oberen Grenze). Weiterhin ist die methodische Herleitung des Anteils mit hoher Krankheitsaktivität oder mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität mit Unsicherheiten behaftet. Den Angaben zur Anzahl der Patienten in Patientenpopulation a) und b) werden die Berechnungen vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt. a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Datensatz hinsichtlich des Behandlungsstatus und der Krankheitsaktivität vorlag. Von diesen 366 Patienten lag zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register bei 191 Patienten (52,2 %) eine hohe Krankheitsaktivität vor, wovon 63 Patienten noch nie und 128 bereits mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden. Somit zeigten 175 Patienten (47,8 %) keine hohe Krankheitsaktivität, wovon 127 noch nie und 48 bereits mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden.	Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ca. 210 – 560 Patienten b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind ca. 50-140 Patienten
86, 26	Anmerkung: Zum Verbrauch von Ravulizumab und Eculizumab merkt das IQWiG an: „Der pU veranschlagt hierzu ein durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Person von 77 kg [41] und die zugehörige in der Zulassung angegebene Erhaltungsdosis von 3300 mg pro Gabe. Werden stattdessen für Ravulizumab die niedrigste (3000 mg) sowie die höchste (3600 mg) Erhaltungsdosis pro Gabe [3] und für sowohl Ravulizumab als auch Eculizumab abweichende Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so liegt der jeweilige Verbrauch entsprechend niedriger bzw. höher als vom pU veranschlagt.“ Vorgeschlagene Änderung: Der Verbrauch von Ravulizumab für die in der Produktinformation genannten Gewichtskategorien (2) ist in Tabelle 2 dargestellt.	Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden

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)																				
	Tabelle 2: Verbrauch von Ravulizumab nach Körpergewicht (kg) <table><tr><th>Körpergewicht</th><th>1. Jahr</th><th>2. Jahr</th><th>3. Jahr</th><th>Durchschnitt der ersten 3 Jahre</th></tr><tr><td>≥ 40 kg bis < 60 kg</td><td>23.400 mg (78 DFL)</td><td>18.000 mg (60 DFL)</td><td>21.000 mg (70 DFL)</td><td>20.800 mg (70 DFL)</td></tr><tr><td>≥ 60 kg bis < 100 kg</td><td>25.800 mg (86 DFL)</td><td>19.800 mg (66 DFL)</td><td>23.100 mg (77 DFL)</td><td>22.900 mg (77 DFL)</td></tr><tr><td>≥ 100 kg</td><td>28.200 mg (94 DFL)</td><td>21.600 mg (72 DFL)</td><td>25.200 mg (84 DFL)</td><td>25.000 mg (84 DFL)</td></tr></table> DFL: Durchstechflasche Eine Packung enthält eine Durchstechflasche. Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab. Die Dosierung von Ravulizumab wurde der Produktinformation entnommen (2). Die in Tabelle 2 gemachten Angaben beruhen auf den in Modul 3 des Nutzendossiers ermittelten Anzahlen der Behandlungen bzw. Dosen (34). Da zur Initiierung einer Ravulizumab-Behandlung stets die Gabe der Initialdosis erforderlich ist, wurde bei der Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs von Eculizumab in den ersten	Körpergewicht	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	Durchschnitt der ersten 3 Jahre	≥ 40 kg bis < 60 kg	23.400 mg (78 DFL)	18.000 mg (60 DFL)	21.000 mg (70 DFL)	20.800 mg (70 DFL)	≥ 60 kg bis < 100 kg	25.800 mg (86 DFL)	19.800 mg (66 DFL)	23.100 mg (77 DFL)	22.900 mg (77 DFL)	≥ 100 kg	28.200 mg (94 DFL)	21.600 mg (72 DFL)	25.200 mg (84 DFL)	25.000 mg (84 DFL)	Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 11 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)
Körpergewicht	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	Durchschnitt der ersten 3 Jahre																		
≥ 40 kg bis < 60 kg	23.400 mg (78 DFL)	18.000 mg (60 DFL)	21.000 mg (70 DFL)	20.800 mg (70 DFL)																		
≥ 60 kg bis < 100 kg	25.800 mg (86 DFL)	19.800 mg (66 DFL)	23.100 mg (77 DFL)	22.900 mg (77 DFL)																		
≥ 100 kg	28.200 mg (94 DFL)	21.600 mg (72 DFL)	25.200 mg (84 DFL)	25.000 mg (84 DFL)																		

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	drei Jahren zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Behandlungen ebenfalls die Gabe der Initialdosis berücksichtigt.	
87, 13	Anmerkung: In Bezug auf Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen merkt das IQWiG an: <i>„Damit fallen laut pU keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Es ist jedoch zu beachten, dass z. B. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe je Behandlungstag anfallen und diese Kosten für Eculizumab wegen der höheren Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) höher liegen.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Der Vollständigkeit halber möchte die Alexion Pharma Germany GmbH zunächst ergänzen, dass die Krankenkassen im Fall einer parenteralen Herstellung nicht um einen Abschlag in Höhe von 1,6 % des günstigsten Apothekeneinkaufspreises entlastet werden, wie er in der aktuellen Fassung der Anlage 3 Teil 2 Nr. 3 der Hilfstaxe (i.d.F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018, Stand 31.01.2018) zu finden ist. Grundsätzlich sind die Regelungen der Anlage 3 Teil 2 („Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern“) für den monoklonalen Antikörper Eculizumab zwar anwendbar, sofern er als parenterale Lösung hergestellt wird. Die mit rechtskräftigem	Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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 13 Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Schiedsspruch vom 19.01.2018 eingetretene Änderung der Nr. 3 in Teil 2 der Anlage 3 der Hilfstaxe, welche einen Abschlag von 1,6 % auf patentgeschützte Wirkstoffe für Fertigarzneimittel vorsieht, kann aufgrund einer Zusatzvereinbarung zwischen DAV und GKV-SV vom 16. Oktober 2018 keine Geltung beanspruchen. Die Vertragsparteien einigten sich nach Klage des DAV gegen die Schiedsstelle im Wege eines Vergleichs vor dem LSG Berlin-Brandenburg in Satz 1 der Vereinbarung darauf, dass der Abschlag in Höhe von 1,6 % für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie Fertigarzneimittel, zu denen kein Fertigarzneimittel eines anderen pharmazeutischen Unternehmers mit den gleichen Wirkstoffen verfügbar sind, <i>nicht</i> anfällt. Diese Kriterien sind bei Eculizumab erfüllt. Dies sollte der G-BA in der endgültigen Beschlussfassung berücksichtigen. Ohnehin konnte der durch den Schiedsspruch festgelegte Abschlag nur für onkologische Arzneimittel Geltung beanspruchen. Die Schiedsstelle stützte ihren Schiedsspruch auf § 129 Abs. 5c Satz 2 SGB V, der sich nur auf parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie bezieht. Für eine onkologische Indikation ist Eculizumab jedoch nicht zugelassen. Mangels einer Rechtsgrundlage für nicht-onkologische Arzneimittel ist der Schiedsspruch auf diese Arzneimittel nicht anwendbar. Ein Rückgriff auf die Rechtsgrundlage des § 129 Abs. 5c Satz 1 SGB V scheidet aus, weil eine Kündigung und Neuverhandlung der Hilfstaxe für nicht-onkologische Arzneimittel nicht erfolgt ist, sodass	Anlage 3 der Hilfstaxe.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	kein Raum für eine diesbezügliche Schiedsstellenentscheidung bestand. Somit gelten Schiedsspruch und Zusatzvereinbarung nicht für nicht-onkologische Arzneimittel wie Eculizumab.	
87, 20	Anmerkung: Zu den Jahrestherapiekosten von Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab merkt das IQWiG an: <i>„Werden für Ravulizumab abweichende Dosierungen (siehe Abschnitt 3.2.2) [...] und für Eculizumab ein abweichender Pflichtrabatt des pU (siehe Abschnitt 3.2.3) veranschlagt, so liegen die jeweiligen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entsprechend niedriger oder höher als vom pU angegeben.“</i> Vorgeschlagene Änderung: In Tabelle 3 sind die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für die ersten drei Jahre pro Patientin bzw. Patient für Ravulizumab für alle in der Produktinformation genannten Gewichtskategorien (2) sowie für Eculizumab auf Basis des aktuellen in der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2019) gelisteten Apothekenverkaufspreises von 5.877,55 €, des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 € und des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers von 335,09 € dargestellt. <i>Tabelle 3: Durchschnittliche Jahrestherapiekosten für die ersten drei Jahre pro Patientin bzw. Patient für Ravulizumab und Eculizumab</i>	Die Therapiekosten im Beschluss basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2020). Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)																
	<table><tr><th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th><th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th></tr><tr><td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab (Ultomiris®)</td></tr><tr><td>Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 40 bis < 60 kg</td><td>Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 2.970 mg: 375.794,30 €</td></tr><tr><td>Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 60 bis < 100 kg</td><td>Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.270 mg: 413.373,73 €</td></tr><tr><td>Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 100 kg</td><td>Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.570 mg: 450.953,16 €</td></tr><tr><td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab (Soliris®)</td></tr><tr><td>Erwachsene Patienten mit PNH</td><td>Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen à 885 mg: 432.173,82€ – 448.795,89 €</td></tr><tr><td colspan="2">Die durchschnittlichen Anzahlen an Behandlungen sowie Dosierungen wurden auf Basis der Angaben in den Produktinformationen ermittelt (2, 3).</td></tr></table>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab (Ultomiris®)		Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 40 bis < 60 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 2.970 mg: 375.794,30 €	Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 60 bis < 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.270 mg: 413.373,73 €	Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.570 mg: 450.953,16 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab (Soliris®)		Erwachsene Patienten mit PNH	Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen à 885 mg: 432.173,82€ – 448.795,89 €	Die durchschnittlichen Anzahlen an Behandlungen sowie Dosierungen wurden auf Basis der Angaben in den Produktinformationen ermittelt (2, 3).		
Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro																	
Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab (Ultomiris®)																		
Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 40 bis < 60 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 2.970 mg: 375.794,30 €																	
Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 60 bis < 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.270 mg: 413.373,73 €																	
Erwachsene Patienten mit PNH Körpergewicht: ≥ 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.570 mg: 450.953,16 €																	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab (Soliris®)																		
Erwachsene Patienten mit PNH	Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen à 885 mg: 432.173,82€ – 448.795,89 €																	
Die durchschnittlichen Anzahlen an Behandlungen sowie Dosierungen wurden auf Basis der Angaben in den Produktinformationen ermittelt (2, 3).																		

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Da bei der Bestimmung des Dosierungsintervalls von Eculizumab nicht von einer systematischen Verlängerung bzw. Verkürzung des Intervalls auszugehen ist, beruhen die in Tabelle 3 gemachten Angaben auf einer Behandlung alle 2 Wochen (14 Tage). Die Angaben beruhen außerdem auf den in Modul 3 des Nutzendossiers ermittelten Anzahlen der Behandlungen bzw. Dosen (34). Da zur Initiierung einer Ravulizumab-Behandlung stets die Gabe der Initialdosis erforderlich ist (2), wurde bei der Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der ersten drei Jahre einer Behandlung mit Eculizumab zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Behandlungen ebenfalls die Gabe der Initialdosis berücksichtigt.	
87, 37	Anmerkung: Zur Einschätzung der Versorgungsanteile führt das IQWiG folgende Angabe zur Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s an: „[...] 92,6 % der von Eculizumab umgestellten Patientinnen und Patienten bevorzugten Ravulizumab.“ Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte die Bedeutung der in der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s generierten Evidenz über eine Abschätzung der potenziellen Versorgungsanteile hinaus verdeutlichen.	Die Erläuterungen zur Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s werden zur Kenntnis genommen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien 301 und 302 auf Basis randomisierter, offener und direktvergleichender Phase III-Studien. Somit ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertungen keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	ALXN1210-PNH-302s ist eine nichtinterventionelle, nichtinvasive, nichtrandomisierte multizentrische Substudie, in der Patienten untersucht wurden, die zum Zeitpunkt der Studie in der Extensionsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 eingeschlossen waren. Die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde als Basis für die Substudie ALXN1210-PNH-302s ausgewählt, da die Patienten vor Studieneinschluss bereits mit Eculizumab behandelt und spätestens in der Extensionsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 Ravulizumab erhielten (34). Dabei ist zu anmerken, dass in der randomisierten Behandlungsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 trotz der geringeren Infusionshäufigkeit bei Ravulizumab-Behandlung alle Patienten wöchentlich (mit einer maximalen Abweichung von ± 2 Tagen) im Studienzentrum untersucht wurden, während in der Extensionsphase der Turnus der Visiten erstmals dem laut Ravulizumab-Fachinformation vorgesehenen Behandlungsrhythmus glich (alle 8 Wochen mit einer maximalen Abweichung von ± 7 Tagen) (2, 42). Somit hatten die Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 vor Studienbeginn bereits Erfahrungen mit einer Eculizumab-Behandlung gemäß Fachinformation gesammelt und konnten diese mit der in der Extensionsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 stattgefundenen Behandlung mit Ravulizumab vergleichen. Aus diesem Grund repräsentieren die Ergebnisse der Substudie ALXN1210-PNH-302s den Vergleich beider Arzneimittel und deren Anwendung in der klinischen Praxis aus Patientensicht.	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	Die Entwicklung des in der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s eingesetzten Fragebogens sowie die Datenauswertung erfolgten in Kollaboration mit dem Department of Medical Social Sciences der Northwestern University, Feinberg School of Medicine, unter der Leitung von David Cella. Dabei kamen ausschließlich wissenschaftlich fundierte Methoden zum Einsatz: Literaturanalyse, eine modifizierte Delphi-Technik, qualitative Analyse bereits existierender Daten von PNH-Patienten zu deren Erfahrungen mit einer Eculizumab-Behandlung, semi-strukturierte Patienteninterviews und kognitive Interviews (43). Damit handelt es sich bei der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s um eine Studie von höchster methodischer Güte. In der übergreifenden Präferenzfrage wurden die Patienten gefragt, welches der zwei Arzneimittel sie auf Basis ihrer Erfahrung mit beiden Behandlungen bevorzugen. Auch eine Auswahl der Antwort „Ich bin unentschlossen“ war möglich. Dabei bevorzugte mit 92,6 % der Patienten ein signifikant höherer Anteil der Patienten Ravulizumab ($p < 0,001$). 98 % der Patienten bevorzugten Ravulizumab aufgrund der geringeren Infusionshäufigkeit und der Möglichkeit, Aktivitäten zu planen. 88 % der Patienten bevorzugten Ravulizumab zudem aufgrund der besseren Lebensqualität. Aufgrund der besseren Wirksamkeit bis zur nächsten Infusion wurde Ravulizumab von 78 % der Patienten bevorzugt. Auch anhand der Zustimmung bzw. Ablehnung im Hinblick auf insgesamt	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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)
	vier Aussagen zu Infusionshäufigkeit, Müdigkeit nach der Infusion, Wirksamkeit bei der Behandlung der PNH-Symptome und Genießen des Lebens während der Behandlung, jeweils anhand einer 5-Punkte-Skala, zeigte sich bei allen vier Aussagen eine statistisch signifikante Präferenz der Patienten für Ravulizumab ($p \leq 0,003$) (34, 43). Die Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s liefert damit zusätzliche Evidenz für einen Nutzen der Behandlung mit Ravulizumab, der über den in klinischen Studien anhand klinischer Endpunkte beobachteten Zusatznutzen hinausgeht. Die Ergebnisse der Studie ALXN1210-PNH-302s weisen deutlich darauf hin, dass die Behandlung mit Ravulizumab auch aus Sicht der Patienten aufgrund der deutlich reduzierten Infusionshäufigkeit, der besseren Wirksamkeit bis zur nächsten Infusion, der geringeren Belastung durch die Behandlung sowie aufgrund der besseren Lebensqualität und der Möglichkeit, Aktivitäten zu planen und damit das Leben flexibler gestalten zu können, einen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bietet.	

Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
- 2. European Medicines Agency. Produktinformation Ultomiris, Stand: 08.08.2019. 2019.
- 3. European Medicines Agency. Produktinformation Soliris, Stand: 04.09.2019. 2019.
- 4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2017.
- 5. Roth A, Duhrsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. Eur J Haematol. 2011;87(6):473-9.
- 6. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-709.
- 7. Schrezenmeier H, Höchsmann B. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria—Recent Advances in Diagnosis and Treatment, and New Hope for Patients. Oncology & Hematology Review (US). 2009;02.
- 8. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/2017. 2019.
- 9. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). 2017.
- 10. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014.
- 11. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ravulizumab (Ultomiris®), Modul 4 A, Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie. 2019.
- 12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-223. 2019.
- 13. European Medicines Agency. Assessment report Ultomiris, Procedure No. EMEA/H/C/004954/0000. 2019.
- 14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018, in Kraft getreten am 6. November 2019. 2019.
- 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
- 16. Alexion Pharma Germany GmbH. Systematische Literaturrecherche, Indikation: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), Wirkstoff: Ravulizumab. 2019.
- 17. Alexion Pharma Germany GmbH. Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab. 2019.
- 18. ClinicalTrials.gov. ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor Treatment-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). NCT02946463 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02946463?term=ALXN1210&rank=3>.

- 19. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), EudraCT Number: 2016-002025-11 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002025-11/DE>].
- 20. International Clinical Trials Registry Platform. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). EUCTR2016-002025-11-DE 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002025-11].
- 21. PharmNet-Bund. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2016-002025-11 2019 [
- 22. ClinicalTrials.gov. ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab. NCT03056040 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03056040?term=ALXN1210&rank=4>].
- 23. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab, EudraCT Number: 2016-002026-36 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002026-36/DE>].
- 24. International Clinical Trials Registry Platform. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab, EUCTR2016-002026-36-GB 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002026-36].
- 25. PharmNet-Bund. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab. 2016-002026-36 2019 [
- 26. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report (Primary Evaluation Period) ALXN1210-PNH-301, Individual efficacy response data. 2018.
- 27. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report (Primary Evaluation Period). 2018.
- 28. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALXN1210-PNH-301, Narratives. 2018.
- 29. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298.
- 30. Zylka-Menhorn V. Kontrazeptiva 3. Generation: Höheres Risiko für Thrombosen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2001;98(40).
- 31. Lin CL, Lin CL, Tzeng SL, Chung WS. Aplastic anemia and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2017;149:70-5.
- 32. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-9.

- 33. Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cancer Med.* 2019;8(2):543-53.
- 34. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ravulizumab (Ultomiris®), Modul 3 A, Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie. 2019.
- 35. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-301 Statistical Analysis Plan, Version 1.0 Final. 2017.
- 36. Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Roth A, Schrezenmeier H, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol.* 2017;96(2):171-81.
- 37. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43.
- 38. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7.
- 39. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol.* 2018;107(6):656-65.
- 40. Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Roth A, Schrezenmeier H, et al. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1547-59.
- 41. Alexion Pharmaceuticals Inc. Table 17: High Disease Activity and Sign and Symptom Combinations at Enrollment, by Treatment Status, Country = Germany. 2019.
- 42. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report (Primary Evaluation Period) ALXN1210-PNH-302, Protocol and amendments. 2017.
- 43. Kaiser K, Yount S, Webster K, Peipert JD, Cella D, Shaunfield S, et al. Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Final Report. 2019.

5.2 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	21.November 2019
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1: Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung. Der Kreis der Personen mit ausreichender Expertise ist begrenzt und daher ist es verständlich, dass ein Experte unter den in der Bewertung genannten Bedingungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) schwer zu finden ist. Eine fachliche Beratung bezüglich des Themas ist in diesem als auch in zukünftigen Verfahren wünschenswert. Eventuell ist es möglich unter bestimmten Voraussetzungen, die Kriterien an Berater zu lockern, möglicherweise in Bezug auf Interessenkonflikte und den Beratern eine Objektivität zuzustehen.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Seite 6, 8: „Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet.“ Da zum Zeitpunkt der Studiendauer noch kein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen vorlag, sollten die Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 als bestverfügbare Evidenz für die Lebensqualität und Symptomatik herangezogen werden. Insbesondere die Skalen für Erschöpfung, Dyspnoe, Schmerzen und des allgemeinen Gesundheitszustandes sind geeignet um die generischen Aspekte der Lebensqualität und Symptomatik abzubilden.	Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den vorgelegten Studien die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit 7 PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Arbeit von Groth et al., die auch das IQWiG in seiner Bewertung zitiert, wird der EORTC-QLQ-AA/PNH vorgestellt (1). Dieser Fragebogen wurde speziell für Patienten mit PNH oder Aplastischer Anämie von Experten im therapeutischen Gebiet und betroffenen Patienten entwickelt und bildet die krankheitsspezifische Symptomatik der PNH ab. Dieser Fragebogen, sollte, wenn auch die Validierung erst in naher Zukunft erwartet wird, in Studien im Indikationsgebiet verwendet werden.	
Seite 68: <i>Das IQWiG schließt den Endpunkt Hämolyse, erhoben mittels Messung des LDH-Wertes, nicht ein, da es sich um einen reinen Laborwert handle, der nicht mit Symptomen oder anderen patientenrelevanten Komponenten verknüpft sei.</i> Der LDH (Laktatdehydrogenase)-Wert bzw. dessen Veränderung ist ein obligater Faktor für PNH Patienten. Er ist nicht nur relevant für die Diagnose der PNH, sondern wird auch zur Verfolgung der Krankheitskontrolle bei einer anti-C5 Therapie eingesetzt (2). Eine Erhöhung des LDH Wertes dient als biochemischer Hinweis auf das Vorliegen einer Hämolyse (3) und ist assoziiert mit einer Erhöhung des Thromboserisikos (4, 5). Dabei ist zu beachten, dass Thrombosen für 40 - 67% der PNH-assoziierten Todesfälle verantwortlich sind (6) und damit das Risiko, gemessen an dem LDH-Wert, einen großen Effekt auf den Patienten hat. Das realistische Risiko kann durch eine Therapieanpassung (Dosiserhöhung, Verkleinerung des Verabreichungsintervalls) verringert werden. Durch die Kontrolle des LDH-Wertes kann das Risiko kontinuierlich erfasst und auf mögliche Thrombosen reagiert werden. Deswegen halten wir das Monitoring des LDH-Wertes für einen wichtigen Faktor für Patienten und damit auch für einen patientenrelevanten Endpunkt.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 71: „PNH-Symptomfragebogen“ Die Gründe zur Nicht-Berücksichtigung des Fragebogens in der Nutzenbewertung sind nachvollziehbar. Es ist jedoch aus Patientensicht sehr positiv zu werten, dass zumindest zeitweise zusätzlich zum allgemeinen EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein spezifischer Fragebogen in die pivotalen Studien aufgenommen wurde. In Zukunft sollte in Studien im Indikationsgebiet jedoch der EORTC-QLQ-AA/PNH verwendet werden.	Der patientenberichtete PNH-Symptomfragebogen wird insbesondere aufgrund der fehlenden Angaben zu geplanten Auswertungsarten sowie der unklaren Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die tatsächlich Daten über einen Zeitraum von 26 Wochen vorliegen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

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. Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol* 2017; 96(2):171–81.
2. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Paroxysmale nachtlliche Hamoglobinurie (PNH).
3. Parker Charles J., Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Era of Complement Inhibitory Therapy. *Hematology* 2011.
4. Jang JH, Kim JS, Yoon S-S, Lee J-H, Kim Y-K, Jo D-Y et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci* 2016; 31(2):214–21.
5. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon S-S, Lee J-H, Kim Y-K et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 2013; 97(6):749–57.
6. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110(12):4123–8.

5.3 Stellungnahme: Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV) der Uniklinik RWTH Aachen

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV) der Uniklinik RWTH Aachen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zwei Fragestellungen für die vorliegende Bewertung Die Schwierigkeit in der Bewertung besteht in der Tat in der Problematik, dass zur Nutzenbewertung von Ravulizumab zwei Studien durchgeführt und herangezogen werden, die unterschiedliche Patientenkollektive beinhalten. Damit <i>"ergeben sich zwei Fragestellungen"</i>, <i>"der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten ... zwar getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor"</i>. Dennoch wird <i>"die vorliegende Bewertung ... für die beiden Fragestellungen 1 und 2 separat durchgeführt."</i> Die Einzelbetrachtung der Studien und der Hinweis, beide Fragestellungen separat zu bewerten, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation zu bewerten, wird aus meiner Sicht adäquat betrieben, dennoch muss aus der Erfahrung im klinischen Alltag noch einmal klar festgehalten werden, dass es sich bei beiden Patientengruppen letztlich um ein und dieselbe Patientengruppe handelt. Diese werden durch die beiden Studien lediglich zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Erkrankungshistorie im Vergleich zu der bisherigen Therapie (Eculizumab) erfasst bzw. behandelt; an der primär (unbehandelt!) symptomatischen Grunderkrankung der hämolytischen PNH ändert diese artifizielle Trennung nichts. Diese Patientengruppe benötigt aufgrund der symptomatischen Erkrankung PNH eine die Morbidität und die Mortalität positiv beeinflussende Komplementinhibitorthherapie. Die Durchführung der separaten Studien 301 und 302 ist daher letztlich als eine artifizielle Trennung zu betrachten, die aus Gründen der geplanten Neuzulassung von Ravulizumab durchgeführt wurde, um die nach Zulassung von Eculizumab im klinischen Alltag klar existierende	Die Erläuterungen bezüglich der Patientenpopulationen der beiden Studien 301 und 302 werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und von sämtlichen Patienten vorgebrachte Fragestellung: ▪ "wenn es ein neues Medikament zur Behandlung der PNH gibt, ist dies genauso gut oder vielleicht sogar besser (wirksam/verträglich) wie das bisherige?" und ▪ "kann ich dieses Medikament auch dann bekommen, wenn ich bis zum jetzigen Zeitpunkt mit dem bisher zugelassenen Medikament behandelt wurde?" zu beantworten. Der auf Seite 4 der Nutzenbewertung dargestellte Sachverhalt: <i>"...der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung klinisch stabil sind, zwar getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Den Zusatznutzen leitet der pU für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren"</i> ist daher aus klinischer Sicht als absolut nachvollziehbar zu bewerten, denn grundsätzlich gilt: symptomatische Patienten mit hämolytischer PNH haben eine Indikation zur Therapie mit einem Komplementinhibitor (bisher als einzige derartige Therapie verfügbar: Eculizumab). Wird die Therapie mit einem Komplementinhibitor begonnen, zeigt sich grundsätzlich eine hinsichtlich der Endpunkte LDH-Abfall, Hämolyseverhinderung, Transfusionsnotwendigkeit, Fatigue, Dystonie der glatten Muskulatur und insbesondere Thromboseneigung wirksame und damit krankheitsmodifizierende Therapie durch den Einsatz von Eculizumab (1-8) und – wie im vorliegenden Dossier gezeigt - auch durch den Einsatz von Ravulizumab. Neben einer Behandlung mit dem Komplementinhibitor Eculizumab	

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
existiert keine andere wirksame Therapie für Patienten mit symptomatischer PNH, daher ist die Feststellung auf Seite 4 der Nutzenbewertung: <i>"Von der Zulassung sind auch Patientinnen und Patienten umfasst, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Diese waren in die Studie 301 nicht eingeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor"</i> in diesem Wortlaut als nicht korrekt zu betrachten. Eine Vorbehandlung mit Steroiden, Bluttransfusionen oder Antikoagulantien (vor der Zulassung von Eculizumab außer einer allogenen Knochenmark-/Stammzelltransplantation die einzigen verfügbaren Therapieoptionen) muss per Definition insuffizient bleiben, so dass natürlich „vorbehandelte“ Patienten existieren, die durch einen Therapiebeginn mit Eculizumab ODER Ravulizumab mindestens gleichwertig behandelt werden und deren Symptomatik durch beide Interventionen mindestens gleichwertig gut verbessert wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1, 17	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> Anmerkung: <i>„Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.</i> <i>Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos“</i> Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung können aus meiner Sicht die üblichen Kriterien für Sachverständige im vorliegenden Fall nicht angewendet werden, da de facto – bis zum Zeitpunkt der	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

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)
	Ravulizumabzulassung – weltweit lediglich eine zugelassene Therapie zur Behandlung der PNH existierte (Eculizumab) und damit jeder sachverständige ärztliche Kollege, der sich mit der Diagnose und Therapie von Patienten mit PNH beschäftigt, automatisch im Austausch mit der Firma Alexion stehen musste. Eine fehlende Interaktion zwischen Behandlungszentren und der Firma, die das einzig verfügbare Medikament zur Therapie dieser Erkrankung herstellt, wäre aus meiner Sicht fahrlässig im Hinblick auf eine optimale Versorgung dieser Patientengruppe. Dies spiegelt sich auch – in der aus meiner Sicht ebenfalls unausweichlichen – Interaktion von Patientenselbsthilfegruppen weltweit mit der Firma Alexion wider. Ein solcher Austausch wurde auch jährlich auf dem so genannten IPIG-Meeting (International PNH Interest Group, https://www.pnhinterestgroup.org/), das jeweils während der Jahresversammlung der American Society of Hematology ("ASH Meeting") stattfindet zwischen den oben genannten Beteiligten gefördert. Auf diesem Meeting waren auch die wenigen deutschen Vertreter der existierenden PNH-Behandlungszentren, allesamt Mitglieder der Arbeitsgruppe Nicht-Maligne Hämatologie der DGHO vertreten. Zentren, in denen jährlich mehr als 15 Patienten mit PNH gesehen werden, existieren meines Wissens in Deutschland lediglich in Essen, Ulm und Aachen, so dass die Zahl der im Sinne des Wortes „Sachverständigen“ in der Tat sehr begrenzt ist. Am Uniklinikum der RWTH Aachen betreuen wir regelmäßig 16	

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

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)
	Patienten aus der näheren Umgebung von bis zu 200 km selbst und sehen darüber hinaus etwa weitere 15 Patienten jährlich, die heimatnah durch lokale niedergelassene oder in kleinen Kliniken tätige hämatologische Kollegen betreut werden und sich zur Beratung/Anpassung ihrer Therapiekonzepte vorstellen. Zudem sehen wir darüber hinaus jährlich etwa 20 Patienten mit PNH und/oder PNH/AA (neben weiteren 20 Patienten mit isolierter AA) zur Einholung einer Zweit-/Drittmeinung und beraten Patienten und Angehörige im Rahmen von Patientenseminaren oder Veranstaltungen im Rahmen der Stiftung Lichterzellen jährlich auf einem gemeinsamen Wochenende.	
5, 39 (erstmalig)	Anmerkung: <i>„Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Diese Aussage ist zwar in Bezug auf die Formulierung „statistisch signifikant“ korrekt, klinisch betrachtet zeigt sich zwischen beiden Substanzen aus meiner Sicht dennoch ein relevanter Unterschied.	Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, herangezogen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich in beiden vorgelegten Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit besteht in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Der Einwand bezüglich des numerischen, nicht signifikanten Vorteils von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wird zur Kenntnis

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

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)
	Die Betrachtung der Rate an Durchbruchhämolyse zeigt, dass unter der Behandlung mit Ravulizumab durch die kontinuierlich vorhandene adäquate Komplementinhibition sowohl die Anzahl der Durchbruchhämolyse (wenn auch nicht statistisch signifikant) im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab geringer ist und dass Durchbruchhämolyse im Ravulizumabarm der 301-Studie lediglich vereinzelt und durch vermehrte Komplementaktivierung im Rahmen von Infektionen auftraten, während Durchbruchhämolyse im Eculizumabarm – entsprechend der gängigen klinischen Erfahrung – wiederholt auftraten (siehe Seite 31 in Modul 1 (9)) und der unter Eculizumab bei einigen Patienten suboptimalen C5-Inhibition geschuldet sind (10, 11). Die kontinuierliche, für die Dauer der Therapieintervalle adäquate C5-Inhibition führt somit zu einer numerischen Verringerung von Durchbruchhämolyse-Episoden und entsprechend der Darstellung auf den Seiten 32/33 in Modul 1 (9) auch zu einer numerischen Abnahme von Transfusionen. Dies wird auch meiner Sicht bei weiterer Erfassung der Studiendaten über die aktuellen Beobachtungszeiträume hinaus auch klarer werden, da sich allein pathophysiologisch eine konstantere C5-Inhibition in einer verringerten Hämolyse-Rate und damit auch in einem geringen Transfusionsbedarf auswirken wird. Klinisch ist aus meiner Sicht jede einzelne gesparte Transfusion – ob numerisch statistisch signifikant oder nicht – mit einem	genommen, hat jedoch keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

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)
	klinischen Nutzen für Patient und Behandler assoziiert. Sowohl die Zahl der gegebenen Transfusionen als auch der Anteil der Patienten, die eine Transfusion erhielten, ist in den jeweiligen Ravulizumabarmen geringer als im Vergleich zu Eculizumab. Damit wird der klinische Benefit, der durch die längeren therapiefreien Intervalle klar gegeben ist, durch eine Vermeidung notwendiger Transfusionen erweitert. Anders ausgedrückt, die Patienten erhalten ein nachweislich für längere Zeit adäquat wirksames Medikament, das nicht nur länger und verlässlicher wirkt, sondern auch dazu beiträgt, dass die Patienten sich deutlich weniger oft ärztlich vorstellen müssen, sozial/beruflich/alltäglich durch die längeren therapiefreien Intervalle deutlich weniger eingeschränkt und in vielen Fällen auch mit zahlreichen (Sekundär-) Komplikationen vergesellschaftete Transfusionen vermeiden können. Ein Zusatznutzen durch die Behandlung mit Ravulizumab ist für Patienten mit hämolytischer PNH damit aus meiner Sicht <u>auch bei gleicher Wirksamkeit</u> (und es zeigt sich in den Nicht-Unterlegenheits-Studien ja eher eine Tendenz zu einer <u>verbesserten Wirksamkeit!</u>) auf jeden Fall gegeben. Die Frage der Sterblichkeit stellt sich aufgrund der Erkrankung und der bereits vorhandenen wirksamen Komplementinhibitorischen Therapie (die ja am pathophysiologisch korrekten Wirkpunkt ansetzt) nicht, vielmehr entsteht der Zusatznutzen durch eine „Befreiung“ von	

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Panse

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)
	Patient und Behandlern aus einem starren Vorstellungs-/Therapieschema, das bisher weder die Durchführung notwendiger Rehabilitationsmaßnahmen noch längere Erholungsurlaube oder berufliche Flexibilität i.S. von Reisen oder Auslandsaufenthalten gestattet hat. Eine deutliche Änderung der Symptomatologie ist durch die Gleichheit des Wirkungsprinzips aus meiner Sicht überhaupt nicht zu erwarten gewesen, diesbezügliche mögliche Verbesserungen werden sich erst im Laufe längerer Therapieverläufe mit Ravulizumab zeigen, wenn Patienten, die bisher in zweiwöchentlichen Abständen ärztlich vorstellig werden mussten, nun die Chance haben, mit sechs bis sieben therapiebedingten Terminen ihr Leben und das ihrer Angehörigen deutlich flexibler zu gestalten.	

Literaturverzeichnis

- 1. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350(6):552-9.
- 2. Hill A, Rother RP, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2005;90(12 Suppl):ECR40.
- 3. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(7):2559-65.
- 4. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
- 5. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist*. 2008;13(9):993-1000.
- 6. Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-72.
- 7. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
- 8. Hillmen P, Muus P, Duhren U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.
- 9. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Modul 1 Ravulizumab. 2019.
- 10. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2013;90(1):16-24.
- 11. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10(1664-3224 (Electronic)):1157.

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2019
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Ravulizumab (Ultomiris®) von Alexion Pharma Germany GmbH veröffentlicht. Ravulizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sowie bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Eculizumab fest. Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung zwei Patientengruppen: (A) Patienten mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sowie (B) Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Primärer Endpunkt der Studien ist insb. vor dem Hintergrund der Besonderheiten der Therapiesituation zu berücksichtigen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In beiden herangezogenen randomisierten Studien sieht das IQWiG weder positive noch negative Effekte. Der Hersteller leitet in seinem Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er begründet dies vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung mit numerischer Überlegenheit von Ravulizumab in den beiden als Nicht-Unterlegenheitsstudien geplanten und durchgeführten Studien in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität. Festzustellen ist dabei, dass das IQWiG den zulassungsrelevanten primären Endpunkt „Hämolyse“ aus seiner Bewertung ausschließt. Die Hämolyse sei als Surrogatendpunkt laut IQWiG nicht als patientenrelevant anzusehen. Der Ausschluss des primären Endpunkts der beiden Zulassungsstudien ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. In der Nutzenbewertung sollen die Besonderheiten der Therapiesituation berücksichtigt werden. Insb. vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung sind die Anforderung an die Patientenrelevanz eines Endpunktes sachgerecht zu überprüfen und der primäre Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Der Endpunkt Hämolyse wird innerhalb der Studien anhand des LDH-Wertes erhoben. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung.

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:	

5.5 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Ravulizumab / Ultomiris®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Qualität und Evidenzgrad der vorgelegten Daten und Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte</u> Der pharmazeutischen Unternehmer hat ein für ein sehr seltenes Leiden vergleichsweise umfangreiches Studienprogramm vorgelegt, in dem eine Vielzahl von Daten erhoben wurde. Diese entsprechen als randomisierte kontrollierte Studien den Anforderungen an einen sehr hohen Evidenzgrad. Es wurden viele patientenrelevante Endpunkte, u.a. Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30 und Durchbruchhämolyse erhoben, die grundsätzlich zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Die Daten der Patientenpräferenzstudie sollten ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da sie wichtige Hinweise zu möglichen Verbesserungen durch die zu beurteilende Therapie ergeben und unmittelbar die Patientenperspektive einbeziehen. In der vorliegenden Dossierbewertung wird kritisch angemerkt, dass die eingesetzten Instrumente zur Effektmessung in der Population nicht validiert worden seien. Dieses methodologische Problem betrifft Studien zu sehr seltenen Erkrankungen generell. Bei sehr kleinen Patientenpopulationen sind Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern.	Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den vorgelegten Studien 301 und 302 auf Basis zweier randomisierter, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studien. Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, stellten in der Studie 301 die co-primären Endpunkte dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse), Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ -C30 und Nebenwirkungen. Die Hämolyse, operationalisiert als mittlere Veränderung des LDH-Wertes zu Woche 26, stellte den primären Endpunkt in Studie 302 dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität (MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse), Lebensqualität (EORTC-QLQ-30) und Nebenwirkungen.

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:	

5.6 Stellungnahme: DGHO

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Ravulizumab
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
1. Zusammenfassung Dies ist das erste Verfahren zu Ravulizumab, einem neuen Arzneimittel für Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Ravulizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten - mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität - die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr><tr><td>hohe Krankheitsaktivität</td><td>Eculizumab</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr><tr><td>stabil, nach mindestens 6 Monaten Therapie mit Eculizumab</td><td>Eculizumab</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> Unsere Anmerkungen sind: - Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	stabil, nach mindestens 6 Monaten Therapie mit Eculizumab	Eculizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die einführenden Erläuterungen und Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																					
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																				
hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																				
stabil, nach mindestens 6 Monaten Therapie mit Eculizumab	Eculizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																				

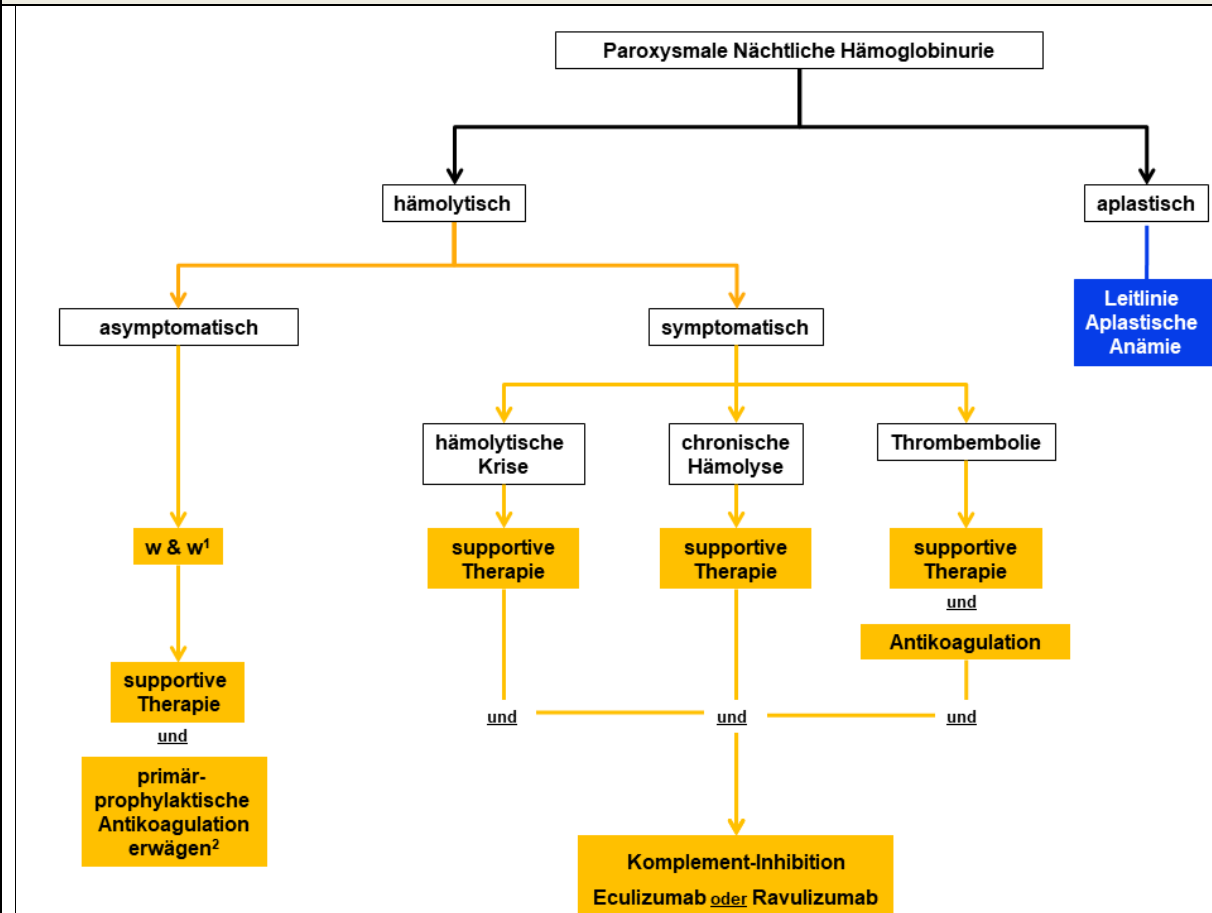
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung mit sehr variabler klinischer Ausprägung. Standard der Therapie bei symptomatischen Patienten ist die lebenslange Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen. • Ravulizumab ist eine Weiterentwicklung von Eculizumab. Der wesentliche Unterschied liegt in einer Verlängerung der mittleren terminalen Halbwertszeit von 11,3 auf 49,7 Tage. Dadurch können die Therapieintervalle von 2 auf 8 Wochen verlängert werden. • Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen Daten aus zwei internationalen, multizentrischen, randomisierten Studien zum Vergleich von Ravulizumab versus Eculizumab vor. Indikationen waren die Erstlinientherapie bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder der Therapiewechsel nach einer mindestens 6-monatigen Therapie mit Eculizumab. Beide Studien waren auf den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit angelegt. Das Studiendesign ist auch durch die niedrigen Patientenzahlen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bedingt. • Ravulizumab ist Eculizumab in den primären Endpunkten Transfusionsvermeidung und Normalisierung des Hämolyseparameters LDH nicht unterlegen. Auch die Nebenwirkungsrate ist nicht unterschiedlich. • In einem eigenen PNH-Patientenfragebogen zu 10 charakteristischen Symptomen der PNH zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Leider wurde darin der Einfluss der verlängerten Therapieintervalle auf die Lebensqualität nicht erfasst. In einer getrennten Befragung bei 95 Patienten ergab sich eine Patientenpräferenz für Ravulizumab. Mit Ravulizumab steht ein weiterer wirksamer Komplementinhibitor für die Therapie von Patienten mit PNH. Der Vorteil gegenüber Eculizumab liegt in einer Verlängerung der Therapieintervalle von 2 auf 8 Wochen.	
2. Einleitung Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit sehr variabler klinischer Ausprägung [1]. Daten aus Großbritannien und Frankreich	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zeigen eine Prävalenz (im Hinblick auf den Nachweis eines signifikanten GPI- (PNH)-Klons) von ca. 16 Fällen/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund der klinischen Heterogenität der PNH ist davon auszugehen, dass die Erkrankung deutlich „unterdiagnostiziert“ wird [2]. Das klinische Bild ist charakterisiert durch 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 (aplastischer Anämie) reichen kann [3]. Ursache der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A- oder anderen PIG-Genen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks. Da die Mutation erworben ist, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Weitere pathophysiologische Mechanismen sind ein Selektionsprozess und eine klonale Expansion der veränderten hämatopoetischen Stammzellen mit weiteren somatischen Mutationen ähnlich wie beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) und bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). Die Folge der charakteristischen GPI-Defizienz auf der Mehrzahl der peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten Complement-inaktivierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Hier sind insbesondere CD55 der sogenannte „Decay accelerating factor (DAF)“ bzw. CD59, der „Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)“ zu nennen. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse.	
3. Stand des Wissens Die Therapie erfolgt symptom-orientiert. Bei asymptomatischen Patienten wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Auch bei symptomatischen Patienten ohne relevante Hämolyse steht zunächst die symptom-orientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. Diese umfasst eine lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose bzw. die prophylaktische Antikoagulation von PNH-Patienten in Risikosituationen. Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Der humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab (Soliris®) bindet den Komplementfaktor C5, verhindert dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockiert damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9. Dadurch wird die intravasale Hämolyse reduziert. Sie ist die wesentliche Grundlage zahlreicher PNH-assoziiierter Symptome, auch schwerwiegender und lebensbedrohlicher Komplikationen. Durch die Komplementinhibition werden also nicht allein Symptome, sondern die pathophysiologischen Ursachen der PNH-assoziierten Komplikationen therapiert, auch wenn die primäre Mutation durch diese Therapie nicht verändert wird. Auf diesem Kenntnisstand beruht das Bemühen, die komplementinhibierende Therapie weiter zu optimieren, auch wenn mit Eculizumab bereits eine gut wirksame Therapie zugelassen ist. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf einer stabilen Komplementinhibition und der Reduktion von Durchbruchhämolysen, da diese mit einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert sind. Eculizumab wird intravenös infundiert, zunächst wöchentlich über 4 Wochen, dann in Abständen von 2 Wochen. Hintergrund des Dosierungsschemas ist die mittlere terminale Halbwertszeit von 11,3 Tagen. Bei symptomatischen Patienten führt die Behandlung mit dem monoklonalen Komplementinhibitor Antikörper Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen bei den meisten Patienten zur signifikanten Reduktion der Symptomatik [4]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1]. Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



¹ w & w - abwartendes Verhalten

² z. B. bei Größe des PNH-Klons >50% oder thrombophilen Risikofaktoren

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
Eculizumab ist insgesamt gut verträglich. Allerdings haben Patienten unter Therapie mit Eculizumab aufgrund der Hemmung der terminalen Komplementstrecke ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit kapselbildenden Bakterien insbesondere Meningokokken. Deshalb muss mit Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Prävalenz der B-Stämme in Europa wird unter Eculizumab-Therapie eine zusätzliche Impfung gegen Meningokokken der Gruppe B empfohlen. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Patienten heute deutlich verlängert. Eine Weiterentwicklung von Eculizumab ist Ravulizumab. Ravulizumab unterscheidet sich in 4 Aminosäurepositionen von Eculizumab. Das führt zu einer Verlängerung der mittleren terminalen Halbwertszeit auf 49,7 Tage. Ravulizumab wird – und im Unterschied zu Eculizumab – auch beim Erwachsenen intravenös in einer gewichtsadaptierten Dosierung infundiert. Der Initialdosis folgt nach zwei Wochen die erste Erhaltungstherapie. Die weiteren Infusionen werden in achtwöchigen Intervallen appliziert. Die Therapie ist unbefristet, so lange die Patienten einen signifikanten PNH-Klon haben. In zwei Phase 1b/2-Studien wurden die optimale Dosierung und das optimale Therapieintervalle ermittelt [5]. Basierend auf diesen Daten wurden zwei Phase-III-Studien zum Vergleich von Ravulizumab vs Eculizumab initiiert. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Daten randomisierter Studien zu Ravulizumab bei Patienten mit PNH <table><tr><th>Studie</th><th>Patienten</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>Transfusion²</th><th>Hämolyse³</th></tr><tr><td>ALXN1210-</td><td>Erstlinie</td><td>Eculizumab</td><td>Ravulizumab</td><td>246</td><td>66,1 vs 73,6⁴</td><td>0,494 vs 0,536</td></tr></table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusion ²	Hämolyse ³	ALXN1210-	Erstlinie	Eculizumab	Ravulizumab	246	66,1 vs 73,6 ⁴	0,494 vs 0,536	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusion ²	Hämolyse ³									
ALXN1210-	Erstlinie	Eculizumab	Ravulizumab	246	66,1 vs 73,6 ⁴	0,494 vs 0,536									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PNH-301 [6]					n. s. ⁵	n. s.	
ALXN1210- PNH-302 [7]	nach Vorbehandlung mit Eculizumab	Eculizumab	Ravulizumab	195	82,7 vs 87,6 n. s.	0,708 vs 0,660 n. s.	
¹ N – Anzahl Patienten; ² Transfusion – Transfusionsvermeidung, in %; ³ Hämolyse – adjustierte Prävalenz von LDH im Normbereich; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁵ n. s. – nicht signifikant; Im Dezember 2018 erhielt Ravulizumab die Zulassung der FDA, im Juli 2019 die Zulassung in der EU.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	4. Dossier und Bewertung von Ravulizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet: - bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, - bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der beiden internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6, 7].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

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)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Mortalität ist ein relevanter Endpunkt bei allen schweren hämatologischen Erkrankungen. Mortalität war kein Endpunkt der beiden Zulassungsstudien zu Ravulizumab, die Daten wurden aber erfasst. Während der Behandlungsphase trat in den beiden Zulassungsstudie kein Todesfall auf, auch nicht in den beiden vorangehenden Phase Ib/II-Studien. In der Extensionsphase von ALXN1210-PNH-301 wurde ein Todesfall (Adenokarzinom der Lunge) dokumentiert und als nicht therapie-assoziiert eingestuft.	Bis Woche 26 traten weder in Studie 301 noch in Studie 302 keine Todesfälle auf.
	4. 3. 2 Morbidität 4. 3. 2. 1. Transfusionsvermeidung Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Fatigue liegt bei vielen PNH-Patienten auch Hb-unabhängig vor. Die Vermeidung von Transfusionen war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie ALXN1210-PNH-301 und sekundärer Endpunkt von ALXN1210-PNH-302.	Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, herangezogen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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)
	Beide Zulassungsstudien waren auf Nicht-Unterlegenheit angelegt. Ravulizumab führte in beiden Zulassungsstudien zu einer hohen Rate von Patienten ohne Transfusionsbedarf. Die Raten lagen in ALXN1210-PNH-301 mit 73,6 vs 66,1% um 7,5%, in ALXN1210-PNH-302 mit 87,6 vs 82,7% um 4,9% höher als Eculizumab. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Formal wurde Nicht-Unterlegenheit gezeigt und das Studienziel erreicht.	
	4. 3. 2. 2. Normalisierung der LDH Die Laktatdehydrogenase ist ein Stoffwechsel-Enzym, das in fast allen menschlichen Zellen nachweisbar ist. Differenziert werden 5 Isoenzyme. In der Routinelabortestung wird LDH als Gesamtwert gemessen In Erythrozyten sind Isoenzym 1 und 2 hoch exprimiert. Bei Hämolyse wird LDH freigesetzt. Es ist damit ein geeigneter Parameter für die Diagnostik einer Hämolyse und für die Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronischer Hämolyse. Die LDH ist ein Surrogatparameter für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit PNH. Die Normalisierung der LDH-Werte war koprimer Endpunkt der Zulassungsstudie ALXN1210-PNH-301 und primärer Endpunkt von ALXN1210-PNH-302. In den beiden Zulassungsstudien waren die Raten der Patienten mit Normalisierung der LDH nicht unterschiedlich, siehe Tabelle 2.	Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse sowie Hämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen.

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)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden mittels eines PNH-Symptomfragebogens erfasst. Dieser erfasst 10 charakteristische Symptome der PNH. Dabei zeigten sich numerische Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede. Fatigue wurde zusätzlich anhand der FACIT-Fatigue-Skala erfasst. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Zulassungsstudien. In einer gesonderten Umfrage im Rahmen der Zulassungsstudie ALXN1210-PNH-302 wurde bei 95 Eculizumab-erfahrenen Patienten die Therapiepräferenz erhoben. 93% der Patienten präferierten Ravulizumab [8].	Der Endpunkt Fatigue wurde anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) erhoben. Die FACIT-Fatigue Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, bestehend aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Die Auswertung erfolgte auf Basis des Gesamtscores aller 13 Items in Form einer Responderanalyse zur Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26. Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
	4. 3. 2. 5. Weitere Endpunkte Weitere Endpunkte der Morbidität waren - Durchbruchhämolysen - klinische Manifestationen - Hämoglobingehalt - vaskuläre Komplikationen	Für den Endpunkt wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2- fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion

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)
	Durchbruchhämolyse traten in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei 10,7% der Patienten im Eculizumab-Arm und 4,0% im Ravulizumab-Arm auf. In der Studie ALXN1210-PNH-302 traten 5 Durchbruchhämolyse im Eculizumab-Arm auf, keine im Ravulizumab-Arm. Bei Analyse der LDH-Spiegel zeigte sich in der Studie ALXN1210-PNH-301 kein Unterschied zwischen den Armen. In der Studie in der Studie ALXN1210-PNH-302 stieg der LDH-Spiegel im Eculizumab-Arm im Mittel um 8,4%, während im Ravulizumab-Arm um 0,82% abfiel. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, $p=0,058$. Bei den anderen Parametern einschl. der klinischen Manifestationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	des LDH-Spiegels auf das < 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war. Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind. Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In der Studie ALXN1210-PNH-301 lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 8,8% im Ravulizumab- und bei 7,4% im Eculizumab-Arm. Fieber und Hämolyse waren die einzigen schweren Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten auftraten. Die	Bis Woche 26 sind in Studien 301 und 302 weder Abbrüche wegen UEs noch Infektionen verursacht durch Meningokokken aufgetreten. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	Abbruchrate lag bei 1% im Ravulizumab- und bei 3% im Eculizumab-Arm. Häufige Nebenwirkungen aller Schweregrade, die bei mehr als 5% der Patienten im Ravulizumab-Arm auftraten, waren Kopfschmerzen (36%), Infekte der oberen Luftwege (10,4%), Übelkeit (8,8%), Diarrhöe (8,0%), Schwindel (7,2%), Extremitätenschmerzen (7,2%), Arthralgien (6,4%), Myalgie (5,6%), abdominale Schmerzen (5,6%) und Rückenschmerzen (5,6%). In der Studie ALXN1210-PNH-302 lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 4% im Ravulizumab- und bei 8% im Eculizumab-Arm. Fieber und Hämolyse waren die einzigen schweren Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten auftraten. Die Abbruchrate lag bei 1% im Ravulizumab- und bei 3% im Eculizumab-Arm.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG wurde ohne medizinische Fachexperten erstellt. Aufgrund der institutseigenen Methodik werden bei der Morbidität nur die Parameter Major adverse vascular events (MAVE), Fatigue und Transfusionsvermeidung in dieser Reihenfolge ausgewertet. Das ist zu schmal. Insbesondere wird die Hämolyse als zentrales Element in der Pathophysiologie der PNH nicht ausreichend erfasst. Das weitere methodische Vorgehen ist nachvollziehbar, auch die Kritik an der Validität des Patientenfragebogens.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

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)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Das Bild der PNH hat sich durch die Möglichkeit der Behandlung mit Eculizumab in den letzten 15 Jahren dramatisch verändert. PNH-Patienten haben heute eine normale Lebenserwartung und sind weniger durch die krankheitsassoziierte Morbidität eingeschränkt. Die Therapie mit Eculizumab ist insgesamt gut verträglich, wenn die erforderlichen Begleitmaßnahmen einschl. der Meningokokken-Impfung sorgfältig beachtet werden. Ravulizumab basiert auf der Struktur von Eculizumab, wurde aber an 4 Aminosäure-Positionen geändert. Dadurch ergibt sich eine Verlängerung der Halbwertszeit und die Möglichkeit der Verlängerung der Therapieintervalle auf 8 Wochen. Erfreulicherweise liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab bei der PNH zwei randomisierte Studien in dieser seltenen Erkrankung vor. Beide waren auf Nicht-Unterlegenheit angelegt, und haben das Studienziel erreicht. Bei kritischer Durchsicht der Ergebnisse ergeben sich bei verschiedenen, patientenrelevanten Parametern wie der Transfusionsabhängigkeit und der Durchbruchhämolyse Hinweise auf eine Überlegenheit von Ravulizumab. Auf Grund der Pathophysiologie ist insbesondere die im Rahmen der Studien nachgewiesene stabile C5-Inhibition und die damit zusammenhängende Reduktion der Durchbruchhämolysen als Zusatznutzen von Ravulizumab zu benennen.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In die Studie wurden ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen. Somit liegen für Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, keine Daten vor. In der vorgelegten Studie traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein

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)
	Damit ist eine weitere Reduktion von PNH-assoziierten Komplikationen, inklusive potenziell irreversibler Folgen zu erwarten. Ravulizumab ist eine mindestens gleich wirksame Alternative zu dem bisherigen Standard Eculizumab. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen fehlt die statistische Power zum Nachweis einer signifikanten Überlegenheit im Hinblick auf Hämoglobin-Stabilisierung, Transfusionsfrequenz, Durchbruchhämolysen und Lebensqualität. Die verlängerte Halbwertszeit verlängert die Intervalle dieser lebenslangen Therapie von 2 auf 8 Wochen. Auch bei der PNH gibt es weiterhin ungedeckten medizinischen Bedarf für Patienten, die nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit Eculizumab ansprechen. Diese Gruppe ist heterogen. Dazu gehören Patienten, die primär nicht auf Eculizumab aufgrund einer Mutation im C5-Gen (R885H/C Mutation) ansprechen. Patienten mit Durchbruchhämolysen sprechen besser auf eine Therapie mit Ravulizumab an. Die Problematik einer signifikanten extravasalen Hämolyse ist mit einer reinen C5-Blockade aufgrund der Anlagerung von C3 auf den defekten Erythrozyten nicht zu beheben. Hier sind neue Ansätze mit C3-Inhibitoren vielversprechend.	Zusatznutzen nicht belegt ist. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 302 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In den vorgelegten Studien traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Dezember 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-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. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. PMID: 14762182
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644)
6. Lee JW, Peffault de Latour R, Brodsky RA et al.: Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry. Am J Hematol 94:E37-E41, 2019. DOI: [10.1002/ajh.25334](https://doi.org/10.1002/ajh.25334)
7. 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)
8. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A et al.: Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab and Eculizumab. EHA 2019, Abstract PF734, 2019. https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266533/ioannis.tomazos.patient.preferences.for.the.treatment.of.paroxysmal.nocturnal.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D1550

5.7 Stellungnahme: Dr. med. Britta Höchsmann

Datum	<< 21. November 2019 >>
Stellungnahme zu	<< Ravulizumab >> veröffentlicht am 1. November 2019 Vorgangsnummer 2019-08-01-D-463
Stellungnahme von	<< <i>Dr. med. Britta Höchsmann</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Britta Höchsmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit stark variabler klinischer Ausprägung und Verlauf. Zudem nimmt sie auf Grund des speziellen Pathomechanismus und der Situation einer lebensbedrohlichen nicht-neoplastischen hämatologischen Erkrankung eine Sonderstellung ein (<i>Socie et al 1996, Schrezenmeier et al 2014, Hill et al 2013, Hillmen et al 1995, Luzzato 2006</i>). Eine Beteiligung von speziell mit dieser Erkrankung vertrauten Gutachtern wäre daher äußerst wünschenswert gewesen.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.
Dies führt auch dazu, dass gängige Messparameter bei der PNH nicht aussagekräftig sind. In diesem Kontext ist insbesondere die Messung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 zu nennen. Es handelt sich hierbei um einen Fragebogen, der für Patienten mit neoplastischen Erkrankungen, insbesondere für die Messung der Lebensqualität unter zytostatischer Therapie entwickelt wurde. Dieser Fragebogen entspricht nicht der Situation eines PNH-Patienten mit einer seltenen chronischen Erkrankung. Aus den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 können daher keine validen Rückschlüsse auf den Zusatznutzen von Ravulizumab bzgl der Lebensqualität erhoben werden.	Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit 7 PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bedeutung der Reduktion der Infusionen und damit die Reduktion der Arztbesuche im Rahmen einer chronischen Erkrankung erscheinen nicht ausreichend berücksichtigt. Durch die Pharmakokinetik von Eculizumab ist eine sehr strikte Einhaltung der 2-wöchigen Therapieintervalle nötig um einen hinreichenden Therapieeffekt zu gewährleisten. Die Reduktion der PNH-assoziierten Komplikationen mit Auswirkung auf Morbidität und Mortalität kann nur mit stabiler dauerhafter C5-Inhibition erreicht werden. Bei unzureichender C5-Inhibition ist kein Schutz mehr gegeben.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Eine verlängerte Halbwertszeit von komplementinhibierenden Substanzen führt daher zu einer höheren Sicherheit und größeren Flexibilität der komplementinhibierenden Therapie sowie der Möglichkeit zur Reduktion von Arztbesuchen und ist folglich ein klarer patientenrelevanter Zusatznutzen, der im vorliegenden Dossier keine ausreichende Berücksichtigung fand.	Die Reduktion der Infusion und damit mögliche einhergehenden Vorteile und Auswirkungen auf die Patienten sollten sich in den Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.
Die Bedeutung der Lactatdehydrogenase im Kontext der Pathophysiologie der PNH erscheint unzureichend bewertet. In der internationalen PNH-Experten-Gruppe gibt es keinen Zweifel daran, dass die LDH der wesentliche Marker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der PNH ist. Die LDH ist ein Surrogatparameter für die Hämolyse. Die Stärke der Hämolyse steht in klarer Korrelation mit dem Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen und irreversible Schäden. Hierfür gibt es eine breite Datenlage. Dieser Zusammenhang ist über Registerdaten auch im „wirklichen Leben“ an nicht selektierten PNH-Patienten belegt.	Für den Endpunkt wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2 -fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das $< 1,5$ -fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf Grund des Zusammenhangs von hämolytischer Aktivität und Mortalität und Morbidität ist das Vermeiden von Durchbruchhämolysen bei Eculizumab-behandelten PNH-Patienten ein wesentliches Therapieziel. Durchbruchhämolysen bei Eculizumab-behandelten PNH-Patienten treten insbesondere im Kontext komplementaktivierender Situationen (z.B. Infektionen, Operationen) oder bei unzureichender Komplementinhibition am Ende des Therapieintervalls auf. Abhängig von der hämolytischen Aktivität liegt in diesen Situationen ein Komplikationsrisiko wie bei PNH-Patienten ohne Komplementinhibition vor. Eine Reduktion der Durchbruchhämolysen ist daher von höchster klinischer Relevanz. Dieser sekundäre Endpunkt der Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-301 und ALXN-PNH-302 wird in der Nutzenbewertung leider nicht hinreichend berücksichtigt.	Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind. Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen.
Krankheitsunabhängig ist zu erwähnen, dass eine Beurteilung des Zusatznutzens von Ravulizumab durch das Studiendesign erschwert ist. Die Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-301 und ALXN-PNH-302 waren nicht konzipiert um Überlegenheit oder Zusatznutzen, sondern Nicht-Unterlegenheit nachzuweisen.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Britta Höchsmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
4	Anmerkung: Für die Interpretation der Studienergebnisse ist relevant, dass beide Studien als von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab angelegt waren (Lee et al, 2019; Kulasekararaj et al, 2019). Vorgeschlagene Änderung: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. <i>Die Beurteilung des Zusatznutzens wird durch das Studiendesign erschwert, da beide Studien als Nicht-Unterlegenheitsstudien konzipiert sind.</i>	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
	Anmerkung: In der Studie 301 waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, als co-primäre Endpunkte definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs). Vorgeschlagene Änderung:	Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, stellten in der Studie 301 die co-primären Endpunkte dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse), Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ -C30 und Nebenwirkungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6	Anmerkung: Die EORTC QLQ-C30-Fragebögen sind für die Bestimmung der Lebensqualität von PNH-Patienten nicht geeignet (Groth et al, 2017) Vorgeschlagene Änderung: <i>Ein Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab in Bezug auf die Lebensqualität ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich.</i>	Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit 7 PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5, 7,14, 36	Anmerkung: Weder in den Tabellen noch im Flußtext zu den Patientencharakteristika wird erwähnt, dass es sich bei den Zulassungsstudien um Nicht-Unterlegenheitsstudien handelt (Lee et al, 2019; Kulasekararaj et al, 2019).. Diese Tatsache ist zur Beurteilung des Zusatznutzens jedoch relevant, wenn diese Studien die Grundlage für die Beurteilung sein sollen. Vorgeschlagene Änderung: Erwähnung, dass es sich um Nicht-Unterlegenheitsstudien handelt. Z.B. <i>„In der Studie 301 waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, als co-primäre Endpunkte definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs). Ziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zur Therapie mit Eculizumab.“</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Der primäre Endpunkt der Studie 302 war die Hämolyse, operationalisiert als mittlere Veränderung des LDH-Wertes zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und UEs. Ziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zur Therapie mit Eculizumab.“	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22	Anmerkung: Wesentliche patientenrelevante Endpunkte sind nicht eingeschlossen und finden daher in der Beurteilung keine ausreichende Berücksichtigung. Zu nennen ist hier insbesondere die Veränderung des LDH-Wertes. In den Studien zur Etablierung von Eculizumab als Therapiestandard bei PNH-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität hat sich die LDH als hervorragender Parameter zur Beurteilung der Hämolyse bestätigt. Zudem hat sich gezeigt, dass die LDH sowohl mit den prognostisch als auch für die Lebensqualität relevanten Endpunkte korreliert. (Brodsky et al, 2008; Hillmen et al, 2007; Hillmen et al, 2013; Socie et al, 2016, Hillmen et al. 2004, Hillmen et al 2006)). Auch außerhalb von Studien ist der LDH-Wert als Parameter für die hämolytische Aktivität ein wesentlicher Parameter zur Beurteilung	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Krankheitsaktivität, der Therapieindikation und des Therapieansprechen und damit aus der klinischen Praxis der Betreuung von PNH-Patienten nicht wegzudenken. (de Latour,R.P, Als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend der IQWiG-Definition ist die Veränderung der LDH anzusehen, da das Auftreten der PNH-spezifischer Symptome, die Ausprägung von Funktionseinschränkungen und die Mortalität mit der Höhe des LDH-Wertes korreliert. Des Weiteren zeigten die Eculizumab-Zulassungsstudien, dass ein Therapieansprechen mit einer signifikanten Verbesserung von Mortalität und Morbidität mit einem Abfall der LDH einhergeht. (Brodsky et al, 2008). Die Durchbruchhämolyse beschreibt eine erneut zunehmende hämolytischen Aktivität bei Patienten, die zuvor auf eine komplementinhibierende Therapie gut angesprochen hatten. Vorgeschlagene Änderung: Adäquate Berücksichtigung der Veränderung des LDH-Wertes als wesentlichen patientenrelevanten Endpunkt	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
22	Anmerkung: Wesentliche patientenrelevante Endpunkte sind nicht eingeschlossen und finden daher in der Beurteilung keine ausreichende Berücksichtigung. Zu nennen ist hier insbesondere der Anteil an Durchbruchhämolysen. Diese sind ein relevantes Problem in der Therapie von PNH-Patienten und gehen mit einem gesteigerten Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko einher. Dabei werden im Wesentlichen pharmakokinetische (<i>Peffault de et al, 2015</i>) und pharmakodynamische Durchbruchhämolysen (<i>Peffault de et al, 2015; Harder et al, 2019; Harder et al, 2017</i>) unterschieden. Pharmakokinetische Durchbruchhämolysen treten vor allem am Ende eines Applikationsintervalls als Zeichen einer zu geringen C5-Inhibitor-Verfügbarkeit und dadurch verursachten insuffizienten terminalen Komplementblockade auf.	Für den Endpunkt wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2-fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das $< 1,5$-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war. Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pharmakodynamische Durchbruchhämolysen werden im Kontext von komplementaktivierenden Situationen beobachtet. Entsprechende Auslöser können Infektionen, Impfungen, operative Eingriffe, Traumata und Schwangerschaft sein. Auch bei einem Teil der pharmakodynamischen Durchbruchhämolysen spielt die Pharmakokinetik eine Rolle. Das Risiko für Durchbruchhämolysen in Komplement-aktivierende Situationen ist direkt nach Gabe der komplementinhibierenden Therapie geringer als am Ende eines Therapieintervalls. Berücksichtigt werden sollte in diesem Kontext auch, dass es beim erwachsenen PNH-Patienten keine Gewichtsabhängige Dosierung in der Zulassung gibt. Die Ravulizumab-Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zeigen jeweils eine Reduktion des Anteils von Patienten mit Durchbruchhämolysen im Ravulizumab-Arm.	Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der ALXN1210-PNH-301-Studie betrug der Anteil von Patienten mit Durchbruchhämolyse 4 % im Ravulizumab-Arm und 10,7 % im Eculizumab-Arm (Lee et al, 2019). Bei der ALXN1210-PNH-302-Studie 0 % im Ravulizumab-Arm und 5,1 % im Eculizumab-Arm (Kulasekararaj et al, 2019). Der Unterschied ist in beiden Studien mit 6,7%- und 5,1%-Punkten ähnlich. Die geringere Zahl an Durchbruchhämolysen unter Ravulizumab-Therapie ist als klinisches Korrelat für eine suffizientere terminale Komplementblockade auf Grund eines besseren pharmakokinetischen Profils zu werten. Dies wird durch die im Rahmen der Zulassungsstudien durchgeführten pharmakokinetischen Untersuchungen belegt (Lee et al, 2019, Abb. 3). Unter Ravulizumab-Therapie waren die Plasmaspiegel von freiem C5 durchgehend < 0,5 µg/ml. Freie C5-Plasmaspiegel < 0,5 µg/ml lassen eine komplette terminale Komplementinhibition erwarten. Dieses Ziel konnte im Eculizumab-Arm nicht durchgehend erreicht werden. Hier wurden am Ende des Applikationsintervalls wiederholt freie C5-Plasmaspiegel > 0,5 µg/ml nachgewiesen. Damit ist unter Eculizumab-Therapie von einem höheren Risiko für pharmakokinetische und pharmakodynamische Durchbruchhämolysen auszugehen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies findet eine Entsprechung in der Art der dokumentierten Durchbruchhämolysen. Keine der Durchbruchhämolysen unter Ravulizumab in den Studien ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302 war mit freien C5-Plasmaspiegeln > 0,5 µg/ml verknüpft. Es handelte sich vielmehr um pharmakodynamische Durchbruchhämolysen. Im Gegensatz dazu war ein Teil der Durchbruchhämolysen im Eculizumab-Arm mit einer unzureichenden Hemmung von C5 assoziiert, d.h. diese Ereignisse sind als pharmakokinetische Durchbruchhämolysen zu werten. (Lee et al, 2019; Kulasekararaj et al, 2019). Dieses Ergebnis der Reduktion von Durchbruchhämolysen bei Ravulizumab-behandelten PNH-Patienten bestätigte sich auch in der Verlängerungsstudie, die die Patienten für ein Jahr. An dieser Nachfolgestudie nahmen 124 Patienten, die initial Ravulizumab und 119 Patienten, die initial Eculizumab erhielten teil. In den Wochen 27-52 der Verlängerungsstudie gab unter der Ravulizumab-Therapie keine pharmakokinetischen Durchbruchhämolysen (Schrezenmeier et al, 2019). Vorgeschlagene Änderung: Adäquate Berücksichtigung der Durchbruchhämolysen als wesentlichen patientenrelevanten Endpunkt	

Literaturverzeichnis

Brodsky,R.A., Young,N.S., Antonioli,E., Risitano,A.M., Schrezenmeier,H., Schubert,J., Gaya,A., Coyle,L., de,C.C., Fu,C.L., Maciejewski,J.P., Bessler,M., Kroon,H.A., Rother,R.P., & Hillmen,P. (2008) Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 111, 1840-1847.

de Latour,R.P., Mary,J.Y., Salanoubat,C., Terriou,L., Etienne,G., Mohty,M., Roth,S., de,G.S., Maury,S., Cahn,J.Y., & Socie,G. (2008) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*, 112, 3099-3106.

Groth M , Singer S., Niedeggen C, Petermann-Meyer A., Röth A., Schrezenmeier H., Höchsmann B., Brümmendorf T.H., Panse J.: Development of a disease- specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ -AA/PNH)—report on phases I and II; *Ann Hematol* (2017) 96:171–181 DOI 10.1007/s00277-016-2867-8

Harder,M.J., Hochsmann,B., Dopler,A., Anliker,M., Weinstock,C., Skerra,A., Simmet,T., Schrezenmeier,H., & Schmidt,C.Q. (2019) Different Levels of Incomplete

Terminal Pathway Inhibition by Eculizumab and the Clinical Response of PNH Patients. *Front Immunol.*, 10, 1639.

Harder,M.J., Kuhn,N., Schrezenmeier,H., Hochsmann,B., von,Z., I, Weinstock,C., Simmet,T., Ricklin,D., Lambris,J.D., Skerra,A., Anliker,M., & Schmidt,C.Q. (2017) Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood*, 129, 970-980.

Hill,A., Kelly,R.J., & Hillmen,P. (2013) Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 121, 4985-4996.

Hillmen,P., Hall,C., Marsh,J.C., Elebute,M., Bombara,M.P., Petro,B.E., Cullen,M.J., Richards,S.J., Rollins,S.A., Mojcik,C.F., & Rother,R.P. (2004) Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N.Engl.J.Med.*, 350, 552-559.

Hillmen,P., Lewis,S.M., Bessler,M., Luzzatto,L., & Dacie,J.V. (1995) Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N.Engl.J.Med.*, 333, 1253-1258. Hillmen,P., Muus,P., Dührsen,U., Risitano,A.M., Schubert,J., Luzzatto,L., Schrezenmeier,H., Szer,J., Brodsky,R.A., Hill,A., Socie,G., Bessler,M., Rollins,S.A.,

Bell,L., Rother,R.P., & Young,N.S. (2007) Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 110, 4123-4128.

Hillmen,P., Muus,P., Roth,A., Elebute,M.O., Risitano,A.M., Schrezenmeier,H., Szer,J., Browne,P., Maciejewski,J.P., Schubert,J., Urbano-Ispizua,A., de,C.C., Socie,G., & Brodsky,R.A. (2013) Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br.J.Haematol.*, 162, 62-73.

Hillmen,P., Young,N.S., Schubert,J., Brodsky,R.A., Socie,G., Muus,P., Roth,A., Szer,J., Elebute,M.O., Nakamura,R., Browne,P., Risitano,A.M., Hill,A., Schrezenmeier,H., Fu,C.L., Maciejewski,J., Rollins,S.A., Mojcik,C.F., Rother,R.P., & Luzzatto,L. (2006a) The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N.Engl.J Med*, 355, 1233-1243.

Kulasekararaj,A.G., Hill,A., Rottinghaus,S.T., Langemeijer,S., Wells,R., Gonzalez-Fernandez,F.A., Gaya,A., Lee,J.W., Gutierrez,E.O., Platek,C.I., Szer,J., Risitano,A., Nakao,S., Bachman,E., Shafner,L., Damokosh,A.I., Ortiz,S., Roth,A., & Peffault de,L.R. (2019) Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C 5-inhibitor- experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*, 133, 540-549.

Lee,J.W., Sicre de,F.F., Wong Lee,L.L., Pessoa,V., Gualandro,S., Fureder,W., Ptushkin,V., Rottinghaus,S.T., Volles,L., Shafner,L., Aguzzi,R., Pradhan,R., Schrezenmeier,H., & Hill,A. (2019) Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*, 133, 530-539.

Luzzatto,L. (2006) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an acquired X-linked genetic disease with somatic-cell mosaicism. *Curr.Opin.Genet.Dev.*, 16, 317-322. Peffault de,L.R., Fremeaux-Bacchi,V., Porcher,R., Xhaard,A., Rosain,J., Castaneda,D.C., Vieira-Martins,P., Roncelin,S., Rodriguez-Otero,P., Plessier,A., Sicre

de,F.F., Abbes,S., Robin,M., & Socie,G. (2015) Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobin uria receiving eculizumab. *Blood*, 125, 775-783.

Schrezenmeier,H., Kulasekararaj,A.G., & Mitchell,L. (2019) One-year Efficacy of Ravulizumab (ALXN1210) in adult patients with paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria naive to complement inhibitors. (Abstract).EHA Learning Center, EHA Meeting 2019.

Schrezenmeier,H., Muus,P., Socie,G., Szer,J., Urbano-Ispizua,A., Maciejewski,J.P., Brodsky,R.A., Bessler,M., Kanakura,Y., Rosse,W., Khursigara,G., Bedrosian,C., & Hillmen,P. (2014) Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Hematologica*, 99, 922-929.

Socie,G., Mary,J.Y., De Gramont,A., Rio,B., Leporrier,M., Rose,C., Heudier,P., Rochant,H., Cahn,J.Y., & Gluckman,E. (1996) Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology [see comments]. Lancet*, 348, 573-577.

Socie,G., Schrezenmeier,H., Muus,P., Lisukov,I., Roth,A., Kulasekararaj,A., Lee,J.W., Araten,D., Hill,A., Brodsky,R., Urbano-Ispizua,A., Szer,J., Wilson,A., & Hillmen,P. (2016) Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern.Med.J.*, 46, 1044-1053.

5.8 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsbild paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Die Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene, erworbene Erkrankung. Die genetische Basis der PNH sind in den allermeisten Fällen erworbene, somatische Mutationen im <i>PIGA</i>-Gen einer oder weniger hämatopoietischer Stamm- oder Progenitorzellen (1). Das Genprodukt von <i>PIGA</i> ist für die Synthese des Glycosylphosphatidylinositol-Ankers (GPI-Ankers) erforderlich. Zu den GPI-verankerten Proteinen zählen auch die Komplementregulatoren CD55 und CD59 (2, 3). CD55 beschleunigt die Dissoziation der C3- und C5-Konvertasen. CD59 ist der einzige membrangebundene Inhibitor der Bildung des Membranangriffskomplexes C5b – C9 (MAK). Bei Fehlen dieser Schutzmechanismen kommt es auch bei geringer Komplementaktivierung aufgrund der kontinuierlichen Aktivität im alternativen Weg und insbesondere bei verstärkter Komplementaktivierung (Infektionen, Operationen) zu einer Hämolyse. Klinisch ist die PNH durch eine Trias aus Coombs-negativer, erworbener intravasaler Hämolyse, thrombophile Diathese und hämatopoietische Insuffizienz charakterisiert (4-6). Allerdings ist die Ausprägung dieser Aspekte und die klinische Symptomatik sehr variabel – sowohl im inter-individuellen Vergleich als auch im intra-individuellen Verlauf. Die beiden erstgenannten resultieren aus dem Komplementregulationsdefekt und der dadurch entstehenden Hämolyse und den Veränderungen an den Thrombozyten. Der Zusammenhang zwischen PNH und Knochenmarkversagen ist nicht endgültig geklärt. Die Folgen der Hämolyse beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Die Zytopenie und insbesondere die Thrombophilie können lebensbedrohliche Komplikationen verursachen (5).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Thromboembolische Ereignisse sind die Haupttodesursache bei PNH (5). Der relative Anteil der GPI-defizienten Zellen im Blut kann durch durchflusszytometrische Quantifizierung der Zellen mit fehlender/abgeschwächter Expression der GPI-verankerten Proteine ermittelt werden. In der Regel liegt ein Mosaik vor, d. h. sowohl nicht-GPI-defiziente Zellen als auch <i>PIGA</i>-mutierte Zellen mit Defizienz des GPI-Ankers. Der relative Anteil der GPI-defizienten Zellen, d. h. der PNH-Zellen wird in der Regel als „PNH-Klon“ oder „Klongröße“ bezeichnet. Die Symptomatik der Patienten umfasst unter anderem Fatigue, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzkrisen, thorakale Schmerzsymptomatik, Dysphagie und bei Männern erektile Dysfunktion. In einer Auswertung des internationalen PNH-Registers berichteten über 93 % der Patienten bei Registeraufnahme über mindestens ein typisches PNH-assoziiertes Symptom. Die häufigste Symptomatik war Fatigue, allerdings berichteten über 91 % der Patienten über mindestens ein weiteres Symptom außer Fatigue (7). Eine aktualisierte Auswertung bestätigte, dass auch bei Patienten mit kleinen PNH-Klonen ein großer Anteil der Patienten die oben genannten Symptome berichtete (8). Die Symptomatik der Hämolyse ist nicht allein auf die Anämie zurückzuführen. Ein relevanter Pathomechanismus ist die Depletion von Stickstoffmonoxid (NO). Hämoglobin, welches durch intravasale Hämolyse freigesetzt wird, bindet an Haptoglobin. Der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex bindet an CD163 und wird rasch aus der Zirkulation entfernt (9). Ist die Kapazität dieses Entsorgungsmechanismus erschöpft, steigt das freie Hämoglobin an, welches mit Stickstoffmonoxid (NO) zu Nitrat (NO₃) und Methämoglobin	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
reagiert (10). Die intravasale Hämolyse führt auch zur Freisetzung von Arginase aus Erythrozyten (11), welche mit der NO-Synthase um L-Arginin als Substrat konkurriert und dieses zu Ornithin umwandelt. Diese Kombination aus verstärktem Abbau und reduzierter Synthese von NO aufgrund der intravasalen Hämolyse führt bei PNH-Patienten zu einer Depletion von NO (12). Da NO ein essentieller Regulator des Tonus der glatten Muskulatur in Gefäßwänden und im Gastrointestinaltrakt ist, erklärt dieser Pathomechanismus einige der Symptome der PNH: Dyspnoe, pulmonale Hypertonie, abdominelle Schmerzkrisen, Dysphagie, erektile Dysfunktion. Die Ursache der Thrombophilie bei PNH ist multifaktoriell (13, 14). Das Fehlen der GPI-verankerten Komplementregulatoren auf Thrombozyten und dadurch bedingte Thrombozytenaktivierung, die Folgen der intravasalen Hämolyse, u.a. die Toxizität von freiem Hämoglobin und die NO-Depletion, das Fehlen anderer GPI-verankerter Regulatoren, z.B. Urokinase-typ Plasminogenaktivator-Rezeptor und eine endotheliale Dysfunktion tragen dazu bei (15).	
Stand der Therapie vor Zulassung von Ravulizumab Die Therapie orientiert sich an den Symptomen der PNH. Bei symptomatischen Patienten, insbesondere wenn Kriterien hoher Krankheitsaktivität erfüllt sind (LDH-Erhöhung auf mindestens das 1,5-fache des oberen Normwerts und eines oder mehrere der folgenden Symptome: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Anämie (Hämoglobin <10 g/dl), schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) wird eine Komplement-Inhibition mit Eculizumab empfohlen. Vor der Zulassung von Ravulizumab war Eculizumab der einzige zur Therapie der PNH zugelassene Komplement-Inhibitor. Eculizumab ist	Die erläuternden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ein monoklonaler humanisierter Antikörper, welcher die proteolytische Aktivierung von C5 in C5a und C5b hemmt. Durch diesen Wirkmechanismus des Eculizumab wird die Aktivierung der terminalen Komple-mentkaskade verhindert - unabhängig vom Auslöser der Komplementaktivierung. Eculizumab wurde bei der PNH in klinischen Studien (TRIUMPH und SHEPHERD) untersucht. Diese zeigten, dass Eculizumab die komplement-vermittelte intravasale Hämolyse signifikant reduziert (16-20). Dadurch werden auch die Anämie und die mit der intravasalen Hämolyse assoziierten Symptome gebessert. Eine Verminderung der Hämolyse tritt schon innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn ein und besteht bei Patienten auch während jahrelanger Behandlung stabil fort (16, 18). Etwa die Hälfte der Patienten, welche zuvor Erythrozyten-transfusionsbedürftig waren, wurden während der Eculizumab-Therapie transfusionsfrei (16, 18). Bei den weiterhin transfusionsbedürftigen Patienten wurde der Transfusionsbedarf um 44% reduziert (TRIUMPH-Studie) (18). Eine Behandlung mit Eculizumab führt bei PNH-Patienten zu einer signifikanten Besserung der oben genannten typischen PNH-assoziierten Symptome (12). Diese Besserung kann schon in den ersten ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn eintreten, d.h. noch vor Anstieg des Hämoglobinwertes. Eculizumab führt zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems und des Endothels (15). Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei PNH wird durch Eculizumab um mehr als 80% reduziert (18, 21). Frühere Langzeitbeobachtungen vor der Eculizumab-Ära zeigten eine 5-Jahres-Mortalität von etwa 35% und ein medianes Überleben von 15 – 20 Jahren (4-6). Neuere Auswertungen zeigen, dass die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lebenserwartung von Patienten mit PNH unter Langzeit-Eculizumab-Therapie weitgehend normalisiert ist (21, 22).	
Zwei Fragestellungen in der IQWiG-Dossierbewertung Das IQWiG hat zwei Subgruppen gebildet: • bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, • bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Die zu diesen zwei Subgruppen formulierte Fragestellung (siehe Seite 3 und Seite 11 des IQWiG-Berichtes) entsprechen nicht der „real world“-Therapiesituation. In der IQWiG-Dossierbewertung werden „zwei Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel“ benannt (S.3 / S.11). Unabhängig von der Ausgangssituation, d. h. unabhängig davon, ob eine Vortherapie durchgeführt wurde oder nicht, ist es das Therapieziel eine rasche, anhaltende und komplette Blockade des Komplementsystems auf der Ebene des Komplementfaktors C5 zu erreichen und damit eine Unterdrückung der intravasalen Hämolyse und der damit assoziierten PNH-typischen Symptome sowie die Reduktion der durch die unkontrollierte Komplementaktivierung entstehenden vaskulären / thrombembolischen Komplikationen und damit auch Reduktion der Mortalität. Die hier vorgenommene Gruppeneinteilung definiert keine Subgruppen der PNH mit unterschiedlichem Pathomechanismus oder unterschiedlichem Schweregrad oder unterschiedlicher Prognose der Erkrankung, sondern reflektiert lediglich die Tatsache, dass es	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In die Studie wurden ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen. Somit liegen für Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, keine Daten vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 302 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit / ohne Vorbehandlung mit dem zielgerichteten Komplementinhibitor Eculizumab gibt. Insoweit gibt es zwar Patienten mit unterschiedlicher Ausgangssituation (vorbehandelt bzw. nicht vorbehandelt mit C5-Komplementinhibitoren), die Therapieziele der PNH sind jedoch gleich! Für die Anmerkung in der IQWiG-Dossierbewertung, dass die in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3 vorgelegten Daten der Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 keiner Fragestellung zugeordnet seien, ist entsprechend zu berücksichtigen, dass diese im IQWiG-Bericht vorgenommene Trennung in die zwei Therapieziele bzw. die damit assoziierten Fragestellungen nicht dem oben dargestellten einheitlichen Therapieziel entspricht.	
Studien und Zielsetzung der Studien Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der beiden internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien: Studie ALXN1210-PNH-301 (23) bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Eculizumab und die Studie ALXN1210-PNH-302 (24) bei Patienten mit Eculizumab-Vorbehandlung. In diesen Studien wurde Ravulizumab mit Eculizumab verglichen. Für die Interpretation der Studienergebnisse ist relevant, dass beide Studien als Nicht-Unterlegenheitsstudien von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab angelegt waren (23, 24).	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Endpunkt Mortalität Die Mortalität ist ein relevanter Endpunkt bei der PNH. Ohne spezifische Therapie ist die Prognose der PNH schlecht (4-6), vor allem bedingt durch unerwünschte schwerwiegende vaskuläre Ereignisse, einschließlich Thromboembolien. Studien haben gezeigt, dass die Lebenserwartung der Patienten durch zielgerichtete Komplementinhibition mit Eculizumab im Langzeitverlauf gegenüber	In den vorgelegten Studien traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unbehandelten Patienten deutlich gebessert ist und einer alters- und geschlechtsangepassten Bevölkerungsstichprobe entspricht (21, 22, 25). Mortalität war kein Endpunkt in den ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302-Studien. In den Studien trat kein PNH- oder Therapie-bedingter Todesfall auf. Die Reduktion der Mortalität durch eine zielgerichtete, effiziente Inhibition des Komplementfaktors C5 ist zu berücksichtigen.	
Transfusionsvermeidung Ein hoher Anteil der Patienten mit PNH sind transfusionsbedürftig. In der ALXN1210-PNH-301-Studie hatten 82,1 % der Patienten im Jahr vor Studieneinschluss mindestens ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert erhalten (23). Der Transfusionsbedarf reflektiert das Ausmaß der intravasalen Hämolyse und der erythropoietischen Kompensation. Die unterstützende Therapie durch Transfusionen lindert die durch die hämolytische Anämie bedingten Symptome. In den beiden Zulassungsstudien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) führte die Behandlung mit Ravulizumab zu einem hohen Anteil von Patienten, bei welchen Transfusionen vermieden wurden (23, 24). Der Anteil der Patienten ohne Transfusionen lag in der ALXN1210-PNH-301-Studie mit 73,6% (Ravulizumab) vs. 66,1% (Eculizumab) um 6,8%, und in der ALXN1210-PNH-302-Studie mit 87,6% (Ravulizumab) vs. 82,7% (Eculizumab) um 5,5% höher als bei Eculizumab. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Es wurde die im Protokoll-design geplante Nicht-Unterlegenheit gezeigt und das Studienziel erreicht. Nach 6 Monaten hatten 32 Patienten (26%) im Ravulizumab-Arm 107 Transfusionsereignisse (155 Erythrozytenkonzentrate) und 40 Patienten	Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, herangezogen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(33%) im Eculizumab-Arm hatten 144 Transfusionsereignisse (222 Erythrozytenkonzentrate) (26). Im Ravulizumab-Arm lag die Häufigkeit der Transfusionsepisoden und die Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate numerisch niedriger als im Eculizumab-Arm.	
Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung Die Dossierbewertung bezieht einige Endpunkte ein, welche klinisch sehr relevant sind und in der Nutzenbewertung einer Therapie betrachtet werden müssen (Gesamtmortalität, MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, unerwünschte Ereignisse). Allerdings werden ohne hinreichende Begründung Endpunkte nicht berücksichtigt, welche in der klinischen Praxis zentrale Aspekte für die Bewertung des Schweregrades und des Verlaufs der Erkrankung sind, welche Grundlage von Therapieentscheidungen und insbesondere Grundlage für Monitoring und Bewertung des Therapieerfolges sind. Dies sind insbesondere die hämolytische Aktivität, quantifiziert über Messung des LDH-Wertes, und die Durchbruchhämolysen. Insoweit entsprechen die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte nicht den Protokoll-definierten Endpunkten der klinischen Studien und insbesondere entsprechen sie nicht der klinischen Praxis in der Betreuung von PNH-Patienten. Die trotz Eculizumab-Therapie auftretenden Durchbruchhämolysen sind ein wesentlicher Aspekt in der klinischen Betreuung von PNH-Patienten mit medizinischem Bedarf für weitere Verbesserung der Therapie. Die Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 waren als Nicht-Unterlegenheitsstudien angelegt. Alle Studienziele im Sinne der Studienhypothesen wurden erreicht. Die Punktschätzer der Effekte auf die primären / co-primären und „Key Secondary“ Endpunkte favorisierten jeweils Ravulizumab. Die vorliegenden Daten geben keinen Anhalt, dass die Wirkung von Ravulizumab schlechter sein	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für den Endpunkt wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2-fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das $< 1,5$-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war. Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind. Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
könnte als diejenige von Eculizumab und das Profil unerwünschter Wirkungen ist vergleichbar. Daher ist Ravulizumab basierend auf den Endpunkten der prospektiven randomisierten Studien eine zumindest gleichwirksame Alternative zum bisherigen Therapiestandard Eculizumab. Die deutlich verlängerte Halbwertszeit, die damit ermöglichte Verlängerung des Therapieintervalls von 2 Wochen auf 8 Wochen, die für Ravulizumab im Rahmen der Studien entwickelte gewichtsbasierte Dosierung, die zuverlässigere Kontrolle des freien C5 mit Vermeidung von freien C5-Konzentrationen $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ über das gesamte Applikationsintervall und die Reduktion der pharmakokinetischen Durchbruchhämolysen sprechen für einen Vorteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.	der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, Tabelle 3; 56, Tabelle 27; 89, Tabelle 28	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> Anmerkung: In Abschnitt 2 der IQWiG-Dossierbewertung wird die Bewertung zusammengefasst. Dort findet sich jeweils die Fußnote „b“: <i>„Es lagen nur Daten für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität übertragen werden können.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Grundlage und Implikation der in dieser Fußnote ausgedrückten Einschränkung ist unklar. Die in der ALXN1210-PNH-302-Studie eingeschlossenen Patienten waren vorbehandelt. Der Beginn der Vorbehandlung, d.h. Eculizumab lag vor dem Einschluss in die Studie, da die Durchführung der Eculizumab-Studie über mindestens 6 Monate war ein Einschlusskriterium für die ALXN1210-PNH-302-Studie. Es ist davon auszugehen, dass entsprechend der Therapiestandards bei diesen Patienten eine entsprechende Symptomatik bestand.	Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen 8 Patienten mit PNH, die zuvor ≥ 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren, untersucht wurden.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
65, 7	Anmerkung: Die Protokoll-Kriterien für das Verabreichen von Transfusionen werden im Kontext der Querschnittsleitlinie besprochen. Es wird festgestellt, dass das Verabreichen von Transfusionen wie im Studienprotokoll <i>„Weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten vereinbar“</i> sei. Weiterhin wird die Frage aufgeworfen ob die Verabreichung von Transfusionen aufgrund eines Hb-Wertes ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorhandensein von Symptomen vollständig der medizinischen Praxis entspricht. Vorgeschlagene Änderung: Die in diesen Formulierungen zum Ausdruck kommende Skepsis gegenüber den Vorgaben im Studienprotokoll zu Transfusionen ist unzutreffend, die vorgegebene Transfusionsstrategie entspricht klinischer Praxis und steht auch im Einklang mit den Querschnittsleitlinien (27). Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass der in den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer angegebene Grenzwert von 6 g/dl als Transfusionstrigger bei Patienten ohne Symptome ausschließlich für Patienten mit akuter Anämie gilt und für Patienten mit uneingeschränkter Kompensationsfähigkeit und ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren (siehe Tabelle 1.5.1.2.2 sowie Abschnitt 1.5.1.2 „Akuter Blutverlust“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
	der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer) (27). Patienten mit Anämie und Transfusionsbedürftigkeit gehören nicht zu der Gruppe der Patienten mit akutem Blutverlust, welche in diesem Teil der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer angesprochen sind. Diese Transfusionstrigger-Empfehlung ist für PNH-Patienten nicht einschlägig. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass selbst für den Bereich der akuten Anämie seit Veröffentlichung der Querschnittsleitlinien bzw. deren letzter Überarbeitung substanziell weitere Evidenz kumulierte, welche zuletzt im Rahmen einer großen internationalen Consensus-Konferenz zu neuen Empfehlungen führte, welche in diesem Jahr im Journal of the American Medical Association publiziert wurden (Mueller et al, 2019). Selbst für die akute Anämie wurde hier für eine Reihe von Entitäten ein Transfusionstrigger von 7 g/dl, 7,5 g/dl oder abhängig von Komorbiditäten sogar höher empfohlen (28).	
68, 10	Anmerkung: In die Nutzenbewertung des IQWiG wurde der co-primäre Endpunkt LDH-Normalisierung bzw. Endpunkt der Veränderung des LDH-Wertes (ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302) Studie offensichtlich nicht einbezogen. Vorgeschlagene Änderung: Die intravasale Hämolyse durch mangelnde Komplementkontrolle	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
	aufgrund der fehlenden Expression der GPI-verankerten Komplementinhibitoren ist ein zentraler Aspekt der Pathophysiologie der PNH. Die LDH-Normalisierung ist ein geeigneter Surrogat-Parameter. In den Studien zur Etablierung von Eculizumab als Therapiestandard bei Patienten mit PNH und hoher Krankheitsaktivität hat sich gezeigt, dass die Reduktion der Hämolyse, quantifiziert durch LDH-Verlauf, mit den prognostisch relevanten Endpunkten (u.a. Häufigkeit schwer unerwünschten vaskulärer Ereignisse, Transfusionsbedarf, Gesamtüberleben) und für die Lebensqualität relevanten Endpunkte (Symptomatik, Lebensqualität-Scores (FACIT-Fatigue; EORTC QLC-C30) gut korreliert (16, 18, 22, 25, 29). Es entspricht auch der klinischen Praxis in der Behandlung von PNH-Patienten für die Bewertung der hämolytischen Aktivität und des Verlaufes, insbesondere auch des Ansprechens auf Komplementinhibition, den LDH-Wert als wichtigen Parameter heranzuziehen. Die Nicht-Berücksichtigung der Hämolyse, erhoben mittels Messung des LDH-Wertes, wird in der IQWiG-Dossierbewertung auf Seite 77 begründet. Als zentrales Argument wird hier aufgeführt: „Als patientenrelevant ist ein Endpunkt dann anzusehen, wenn dieser abbildet, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktion und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt.“ Genau diese Aussage spricht gegen eine	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
	Zurückweisung der Hämolyse, quantifiziert mittels Messung des LDH-Wertes, als relevanten Endpunkt für die Bewertung. Zur Bestimmung hämolytischer Aktivität bei PNH ist die LDH ein valider Parameter. Wie in den oben zitierten Studien gezeigt, u.a. den Zulassungsstudien für Eculizumab (TRIUMPH und SHEPHERD), geht die Kontrolle der Hämolyse, belegt durch den Endpunkt Reduktion der LDH mit signifikanten Verbesserungen in weiteren patientenrelevanten Endpunkten einher (16, 29).	
69, 4	Anmerkung: In die Nutzenbewertung des IQWiG wurde der „key secondary“ Endpunkt des Anteils von Patienten mit Durchbruchhämolyse (ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302-Studien) offensichtlich nicht einbezogen. Vorgeschlagene Änderung: Die Durchbruchhämolyse beschreibt eine Situation einer erneut zunehmenden hämolytischen Aktivität (gemessen an Anstieg der LDH und neuer / sich verschlechternder PNH-Symptomatik) bei Patienten, deren hämolytische Aktivität und PNH-assoziierte Symptomatik zuvor unter laufender zielgerichteter C5-Inhibitor-Therapie gut kontrolliert war. Die Durchbruchhämolysen sind ein relevantes Problem in der klinischen Praxis – mit Bedarf für medizinische Verbesserung der Therapie (basierend auf den Erfahrungen mit dem Therapiestandard Eculizumab vor	Für den Endpunkt wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2 -fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das $< 1,5$ -fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war. Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
	Verfügbarkeit von Ravulizumab). Bei den Durchbruchhämolysen unterscheidet man unterschiedliche Ursachen: eine Ursache ist die unzureichende Hemmung der Spaltung von C5 aufgrund einer unzureichenden Blockade durch den C5-Inhibitor (pharmakokinetische Durchbruchhämolysen) (30). Diese pharmakokinetischen Durchbruchhämolysen treten vor allem am Ende eines Applikationsintervalls auf, wenn die noch verfügbare Restkonzentration des C5-Inhibitors nicht mehr ausreicht, um eine suffiziente Blockade der Spaltung von C5 zu erreichen und damit eine Aktivierung der terminalen Komplementkaskade bis hin zum Membranattackkomplex (MAK) erfolgen kann (pharmakokinetischer Durchbruch) (30-32). Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass für die Behandlung der PNH mit Eculizumab keine gewichtsbasierte Dosierung etabliert wurde. Eine weitere mögliche Ursache für Durchbruchhämolysen sind Einflussfaktoren, welche zu einer verstärkten Aktivierung des Komplementsystems führen, insbesondere sind dies Infektionen, operative Eingriffe / Trauma und Schwangerschaft. Solche Durchbruchhämolysen werden als pharmakodynamische Durchbruchhämolysen klassifiziert (30-32). In der ALXN1210-PNH-302-Studie betrug der Anteil von Patienten mit Durchbruchhämolysen 0 % im Ravulizumab-Arm und 5,1 % im Eculizumab-Arm (Unterschied 5,1-%-Punkte) (24). In der ALXN1210-PNH-301-Studie betrug der Anteil von Patienten mit	Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind. Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig. Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
	Durchbruchhämolyse 4 % im Ravulizumab-Arm und 10,7 % im Eculizumab-Arm (Unterschied von 6,7-%-Punkten) (23). Die Nicht-Unterlegenheit im Sinne der Fragestellung der beiden Studien wurde jeweils gezeigt. Die numerisch geringere Rate von Durchbruchhämolysen ist im Zusammenhang mit der Kontrolle von freiem C5 zu sehen. Wie bereits in der Publikation von Lee et al, Blood 2019 (Abb. 3) gezeigt (23), gab es im Eculizumab-Arm am Ende des Applikationsintervalls wiederholt Spiegel von freiem C5 oberhalb der Grenze von 0,5 µg / ml, bei deren Unterschreitung eine komplette Kontrolle von Komplement-vermittelter Hämolyse zu erwarten ist. Im Ravulizumab-Arm dagegen lag die freie C5-Konzentration zu allen Zeitpunkten nach Therapie-Einleitung und bei allen Patienten unterhalb der Schwelle von 0,5 µg/ml, d.h. komplette Inhibition von C5. Die Durchbruchhämolyse in den Studien wurden klassifiziert nach ihrer Ursache: Durchbruchhämolysen durch inadäquate Kontrolle von C5 (d.h. freie C5-Plasmaspiegel $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$), Durchbruchhämolyse aufgrund von zusätzlicher Komplement-Aktivierung durch Infektionen und Durchbruchhämolyse unklarer Ursache. Während ein Teil der Durchbruchhämolyse-Ereignisse im Eculizumab-Arm mit unzureichender Hemmung von C5 assoziiert waren, d.h. pharmakokinetische Durchbruchhämolysen, war keine der Durchbruchhämolyse-Ereignisse im Ravulizumab-Arm in den Studien ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302 mit einer C5 Konzentration $\geq 0,5 \mu\text{g / ml}$ assoziiert (23, 24).	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
	Der initialen Phase der ALXN1210-PNH-301-Studie schloss sich eine Verlängerungsstudie an, deren Ergebnisse bis zur Woche 52 auf der Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) im Juni 2019 in Amsterdam vorgestellt wurden. In dieser Verlängerungsstudie wurden Patienten, welche initial in den Ravulizumab-Arm randomisiert worden waren, weiterhin mit gewichtsabhängiger Dosis von Ravulizumab behandelt. Die initial in den Eculizumab-Arm randomisierten Patienten hatten die Option eines Wechsels auf eine gewichtsbasierte Ravulizumab-Therapie. 124 Patienten der initial auf Ravulizumab randomisierten Patienten und 119 der initial auf Eculizumab randomisierten Patienten nahmen die Option einer Behandlung in der Verlängerungsstudie wahr. In der Patientengruppe von 119 Patienten, welche initial für die ersten 26 Studienwochen in den Eculizumab-Therapie Arm randomisiert worden waren, hatten 13 Patienten Durchbruchhämolyse (11 %). Davon waren 7 mit freiem C5 Spiegel $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ assoziiert. Nach Umstellung auf Ravulizumab trat in den Wochen 27-52 eine Durchbruchhämolyse noch bei zwei der Patienten (2 %) auf. In der Phase der Verlängerungsstudie von Woche 27-52 gab es weder im initial auf Ravulizumab randomisierten Arm noch in dem Arm mit Umstellung von initial Eculizumab auf Ravulizumab dann unter der fortgesetzten Ravulizumab-Therapie eine Durchbruchhämolyse, welche mit freiem C5 $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ assoziiert war (33).	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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)
	Auf Seite 78 der IQWiG-Dossierbewertung ist zwar eine Begründung formuliert, warum die Durchbruchhämolyse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde. Entsprechende Symptome und insbesondere auch der LDH-Verlauf wurden in den Studien jedoch erfasst. Symptomatik ohne Wiederanstieg der LDH im Sinne der protokoll-definierten Grenzen ist korrekterweise nicht als Durchbruchhämolyse klassifiziert worden. Die im letzten Absatz auf Seite 69 der IQWiG-Dossierbewertungen dargestellte Widersprüchlichkeit ist daher nicht nachvollziehbar. An dieser Stelle ist die Unterbewertung der Durchbruchhämolyse verknüpft mit der unzureichenden Berücksichtigung der LDH als in der klinischen Praxis relevanter, zeitnah verfügbarer und robuster Parameter hämolytischer Aktivität.	

Literaturverzeichnis

1. Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an acquired X-linked genetic disease with somatic-cell mosaicism. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16(3):317-22.
2. Nebe T, Schubert J, Gutensohn K, Schrezenmeier H. Flow Cytometric Analysis of GPI-deficient Cells for the Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Laboratoriums Medizin.* 2003;27(7-8):257-65.
3. Hochsmann B, Rojewski M, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes. *Ann Hematol.* 2011;90(8):887-99.
4. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253-8.
5. Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112(8):3099-106.
6. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leparrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet.* 1996;348(9027):573-7.
7. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-9.
8. Schrezenmeier H, Maciejewski JP, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, et al. Analysis of Baseline Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients Enrolled in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Blood.* 2017(130):3488.
9. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001;409(6817):198-201.
10. Olson JS, Foley EW, Rogge C, Tsai A-L, Tsai AI, Doyle MP, et al. No scavenging and the hypertensive effect of hemoglobin-based blood substitutes. *Free Radical Biology & Medicine.* 2004;36.
11. Schnog JJ, Jager EH, van der Dijs FP, Duits AJ, Moshage H, Muskiet FD, et al. Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2004;83(6):371-5.
12. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Jr., Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414-25.
13. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA.* 2005;293(13):1653-62.
14. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
15. Helley D, de Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Matheron J, et al. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica.* 2010;95(4):574-81.
16. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7.

17. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350(6):552-9.
18. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.
19. Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-72.
20. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(7):2559-65.
21. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
22. Socie G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Roth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J*. 2016;46(9):1044-53.
23. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9.
24. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-9.
25. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
26. Roth A, Risitano J, Jang G, Lee W, Wanachiwanawin H, Schrezenmeier Y, et al. Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors receiving ravulizumab and eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study. *ECTH Abstract Book*. 2019:119.
27. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2014.
28. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019;321(10):983-97.
29. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
30. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-83.
31. Harder MJ, Höchsmann B, Dopler A, Anliker M, Weinstock C, Skerra A, et al. Different Levels of Incomplete Terminal Pathway Inhibition by Eculizumab and the Clinical Response of PNH Patients. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1639-.
32. Harder MJ, Kuhn N, Schrezenmeier H, Hochsmann B, von Zabern I, Weinstock C, et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood*. 2017;129(8):970-80.

33. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S, et al. One-year efficacy of ravulizumab (ALXN1210) in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors. EHA Library. 2019;S863.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ravulizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Dezember 2019
von 11.00 Uhr bis 12.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Arnold
Frau Emmermann
Herr Dr. Derwand
Frau Dr. Frick

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Hofstetter
Herr Dr. Lux

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Skarnvard
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie und Palliativmedizin des Elbland-Klinikums Riesa**:

Herr Prof. Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmerin für das **Universitätsklinikum Ulm**:

Frau Dr. Höchsmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren zu Ravulizumab zur Behandlung der PNH. Wir befinden uns im mündlichen Anhörungsverfahren, dessen Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober 2019 ist, zu der Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Alexion Pharma Germany GmbH, eingegangen sind, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, dann von Herrn Dr. Panse, Klinik für Hämatologie am der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, von Herrn Professor Dr. Schubert, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie und Palliativmedizin, Elbland-Klinikum Riesa, von Frau Dr. Höchsmann, von Roche Pharma, vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und vom Verband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss jetzt für unser Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Deshalb gebe ich zugleich folgenden Hinweis: Bitte nennen Sie, wenn Sie sich nachher zu Wort melden, jeweils Ihren Namen und das entsendende Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon. Für Alexion, also für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Frau Dr. Arnold, Frau Emmermann, Herr Dr. Derwand und Frau Dr. Frick da sein – jawohl. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann anwesend, der eben schon da war. Weiter müssten Herr Professor Schubert und Frau Dr. Höchsmann vom Universitätsklinikum Ulm da sein – ja –, dann Frau Dr. Hofstetter und Herr Dr. Lux von Roche – jawohl – sowie Herr Skarnvard und Herr Dr. Wilken vom BPI; Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner sind auch noch da. – Ist jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zu weiteren aus seiner Sicht relevanten Gesichtspunkten darzustellen, um anschließend in eine Frage-Antwort-Runde einzutreten. – Wer macht das? – Frau Emmermann, bitte.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, dass wir heute die Gelegenheit haben, über Ultomiris in der Behandlung der PNH zu sprechen. Ich würde Ihnen gerne mein Team vorstellen. Neben mir sitzt Frau Dr. Jana Arnold, die bei uns die Hämatologie leitet, auf der anderen Seite neben mir Herr Dr. Roland Derwand, der den Bereich Medizin für Deutschland, Österreich, Schweiz leitet, und auf der linken Seite von mir Frau Dr. Lydia Frick von der SKC-Beratungsgesellschaft, die uns maßgeblich bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat.

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, kurz PNH, ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen gekennzeichnet ist. PNH kann in jedem Alter auftreten, wird jedoch im jungen Erwachsenenalter am häufigsten diagnostiziert. Verursacht wird die PNH durch eine somatische Mutation, die entweder zu einem partiellen oder einem absoluten Mangel an komplementinhibierenden Proteinen führt. Dadurch kommt es bei PNH-Patienten infolge der weiter ablaufenden terminalen Komplementkaskade zu einer

komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse. Unbehandelt versterben ungefähr 20 Prozent aller PNH-Patienten trotz supportiver Therapie innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose.

Die klinische Präsentation ist durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie gekennzeichnet. Zu den häufigsten auftretenden Symptomen gehören Fatigue, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Hämoglobinurie, erkennbar an der typischen dunklen Färbung des Morgenurins, abdominelle Schmerzen und Brustschmerzen. Weitere PNH-assoziierte Symptome sind erektile Dysfunktion und Dysphagie sowie Thoraxschmerzen und Übelkeit. Thrombosen stellen die klinisch relevantesten Komplikationen für Patienten mit PNH dar. 29 bis 44 Prozent der Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens ein thromboembolisches Ereignis. Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit PNH.

Im Jahr 2007 wurde mit Soliris bzw. Eculizumab von Alexion der erste terminale Komplementinhibitor auf den Markt gebracht und damit die Behandlung von PNH transformiert. Durch die Behandlung mit Eculizumab haben Betroffene heute eine annähernd normale Lebenserwartung und zeigen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome. Eculizumab ist heute der empfohlene Standard für hämolytische und symptomatische PNH-Patienten.

Trotz der Erfolge, die in der Behandlung der PNH durch Eculizumab erzielt werden konnten, zeigt die Behandlungsrealität, dass es Bereiche gibt, die eine Weiterentwicklung der Therapie notwendig machen. Zum einen ist, bedingt durch die relativ kurze terminale Halbwertszeit des Antikörpers, eine intravenöse Gabe alle zwei Wochen notwendig. Das Dosierungsschema kann für Patienten und Angehörige eine große Belastung darstellen. Es schränkt die Planung alltäglicher Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten stark ein.

Zum anderen droht bei einigen Patienten am Ende des Dosierungsintervalls ein Verlust der C5-Komplementinhibition und in der Folge eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse. Diese ist durch die Rückkehr der Hämolyse und damit der PNH-bedingten Symptome gekennzeichnet, die mit einer hohen Krankheitslast und einem erhöhten Risiko für Thrombosen einhergeht. Deshalb wurde Ultomiris gezielt entwickelt. Ultomiris bzw. Ravulizumab wirkt ebenfalls als C5-Komplementinhibitor, wird allerdings intrazellulär recycelt, um eine mehr als vierfach längere Halbwertszeit zu erreichen, und wird gewichtsabhängig dosiert. Ravulizumab führt zu einer sofortigen vollständigen und anhaltenden C5-Inhibition. Die Anzahl der Infusionen in der Erhaltungstherapie kann unter Ravulizumab so um 75 Prozent von 26 Infusionstagen auf nur noch sechs bis sieben Infusionstage pro Jahr reduziert werden.

Schließlich weist Ravulizumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurden zwei randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien über 26 Wochen mit insgesamt 441 Patienten durchgeführt, die einen direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ermöglichten. In diesem größten Studienprogramm in der PNH wurde für alle primären und sekundären Endpunkte die statistisch signifikante Nichtunterlegenheit gezeigt. Punktschätzungen sprechen bei allen Endpunkten für Ravulizumab. Nach Empfehlung des G-BA wurden zusätzlich Daten zur Beurteilung von Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab für einen Behandlungszeitraum von weiteren 26 Wochen vorgelegt.

Im Folgenden möchte ich auf vier wichtige Punkte in der Bewertung des IQWiG eingehen. Zum Ersten ist der Bereich der verbesserten Krankheitskontrolle zu nennen. Bei nicht vorbehandelten Patienten war die Prävalenz von potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre unter Ravulizumab statistisch signifikant geringer als unter Eculizumab. Auch bei der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ravulizumab. Bei vorbehandelten stabilen Patienten kam es unter Ravulizumab bei keinem der Patienten zu einer Durchbruchhämolyse, während unter Eculizumab-Behandlung über 5 Prozent der Patienten eine Durchbruchhämolyse erlitten.

Zum Zweiten ist der Endpunkt Transfusionsvermeidung als besonders patientenrelevant einzuschätzen. Durch die Vermeidung von Transfusionen kann auch das Auftreten von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen aufgrund der Exposition mit Fremdblut vermindert werden. Unter Ravulizumab konnte die Anzahl der benötigten Transfusionen um 25 Prozent reduziert werden. Die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate-Einheiten wurde um 30 Prozent reduziert. In der Gruppe der vorbehandelten stabilen Patienten blieben unter Ravulizumab-Therapie mehr Patienten transfusionsfrei als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Zum Dritten weisen wir auf die im Rahmen der Studien erhobenen Daten zur Lebensqualität hin. In Abwesenheit eines validierten krankheitsspezifischen Instruments wurde der EORTC-QLQ-C30 eingesetzt, der zum einen im internationalen PNH-Register eingesetzt wird und zum anderen vom G-BA im Beratungsgespräch als grundsätzlich geeignet eingeschätzt wurde. In der Studie der vorbehandelten Patienten zeigte sich unter Ravulizumab jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Fatigue sowie des globalen Gesundheitsstatus als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch die Zahl der Responder war mit einer Differenz von mehr als zehn Punkten in beiden Skalen unter Ravulizumab größer.

Als vierten Punkt gehen wir auf die Bedeutung der Daten zur Patientenpräferenz ein. In einer Substudie mit Patienten in der Extensionsphase, die vor Studienbeginn mit Eculizumab vorbehandelt waren, wurden beide Arzneimittel aus Patientensicht verglichen. Dabei bevorzugte mit fast 93 Prozent der Patienten ein signifikant höherer Anteil von ihnen Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Als Gründe für die Präferenz wurde von den Patienten vor allem die geringere Infusionshäufigkeit, die Möglichkeiten, Aktivitäten zu planen, die bessere Lebensqualität und die bessere Wirksamkeit bis zur nächsten Infusion angegeben.

Das IQWiG schätzt in seiner Bewertung das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Phase-III-Studien als niedrig ein. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da alle untersuchten Patienten in vergleichbarem Umfang supportive Therapien gemäß den Empfehlungen der DGHO erhielten und nach Fachinformation mit Eculizumab oder Ravulizumab behandelt wurden.

Insgesamt legte Alexion trotz der Seltenheit der Erkrankung umfassende und robuste Daten der höchsten Evidenzstufe von 441 Patienten vor, die zeigen, dass Ultomiris in patientenrelevanten Bereichen Vorteile gegenüber Soliris hat. – Damit freuen wir uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Die erste Frage, die sich mir stellt, richte ich an die Fachgesellschaften und an die Praktiker: Sehen Sie die Operationalisierungen zur Erfassung einer Hämolyse oder

Durchbruchhämolyse als sinnvoll an? Ist die Bestimmung des LDH-Wertes – dazu hat die DGHO Stellung genommen – als Hämolyseparameter aus Ihrer Sicht ausreichend, sinnvoll, zweckmäßig?

Zum zweiten Punkt hat auch die DGHO Stellung genommen: Sehen Sie die Aufteilung in therapienaive Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität einerseits sowie klinisch stabile vorbehandelte Patienten andererseits als sinnvoll an?

Auf den dritten Punkt hat Frau Emmermann gerade in ihrer Einleitung hingewiesen: Was halten Sie von dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen als Lebensqualitätsmessinstrument? Wir haben das in der Beratung in der Tat empfohlen. Das IQWiG sieht das ein bisschen kritischer und stellt es nur im Anhang dar. Deshalb hätte ich dazu gern eine Aussage von Ihnen. – Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe in der vorhergehenden Anhörung schon angekündigt, dass wir ein bisschen stolz sind auf die jetzige evaluationsrechtliche Anhörung. Es ist offensichtlich doch möglich, auch bei seltenen Entitäten randomisierte Studien von guter Qualität vorzulegen. Ich kann auch Frau Emmermann grundsätzlich zustimmen, abgesehen von dem allerletzten Satz, der ein bisschen firmengeprägt war.

Grundsätzlich denken auch wir, dass Ravulizumab eine hochwirksame Substanz ist, aber die Studien waren auf Nichtunterlegenheit angelegt. Dass jetzt herauskommt, dass es in einzelnen Punkten eine Überlegenheit gibt, ist grundsätzlich denkbar. Trotzdem: Es war alles logisch in der Studie, aber erst einmal ganz formal: Es ist eine Nichtunterlegenheitsstudie. In der ganz aktuellen Onkopedia-DGHO-Empfehlung, die Herr Schubert als Erstautor koordiniert hat, haben wir als Empfehlung Eculizumab oder Ravulizumab geschrieben. Wir sehen beide Optionen.

Nun zu den konkreten Fragen: LDH ist *der* typische Hämolyseparameter, aber LDH kommt in fast jedem Gewebe vor. Es gibt fünf Isoenzyme, wir machen die Isoenzymbestimmung nicht immer. Insofern: Ja, LDH ist ein guter Parameter, um Hämolyse zu überwachen; aber es gibt tausend Gründe, dass die LDH ansteigt, und deswegen ist es erst einmal nur ein Laborparameter. Für uns als Kliniker ist es ganz wichtig: Wir messen an der LDH, ob jemand anspricht. Die Patienten merken das auch, weil die Fatigue weniger wird, aber LDH ist der Parameter. Trotzdem hat es als Studienendpunkt dieselbe Validität, die wir ja schon oft im Hinblick auf Laborparameter diskutiert haben. Es ist erst einmal interessant.

Dann zur Frage der Lebensqualität: Ja, es gibt zwei verschiedene Erhebungen zur Lebensqualität, zum einen das, was im Rahmen der Studie gemacht wurde – das ist der EORTC-Fragebogen –, und zum anderen gibt es anschließend noch Präferenzstudien. Ganz grundsätzlich fällt durchaus auf, dass im EORTC-Fragebogen nicht herauskommt, dass die Verlängerung der Therapieintervalle die Lebensqualität der Patienten grundsätzlich verbessert. Das wirkt wie ein Kuriosum, aber das liegt auch daran, weil dies im EORTC-Fragebogen nicht gut genug erfasst wird. Insofern sehen wir: Ja, der EORTC-Fragebogen passt, aber offensichtlich fasst er nicht alles an oder fragt er nicht alles ab, was diese Patienten ausmacht.

Die Charité gehört wie die Zentren der beiden Kollegen zu denen, die relativ viele dieser Patienten haben. Für die Mehrzahl der Patienten ist es im Moment eine große Erleichterung, nur noch alle acht Wochen statt alle zwei Wochen kommen zu müssen; nicht, dass sie uns nicht gerne sehen würden. Trotzdem ist die Lebensqualität nicht automatisch besser, wenn

man den Arzt nicht sieht. Man freut sich auch, man kriegt mit einer solchen Krankheit auch ein Stück Sicherheit, wenn man den Arzt alle zwei Wochen sieht. Insofern kann ich nicht grundsätzlich erwarten, dass es in der Lebensqualität besser aussieht, auch wenn wir gefühlt, wenn wir Patienten fragen, sehen: Die Präferenz geht in Richtung Ravulizumab.

Das heißt, die Antwort auf die Fragen wäre jetzt: Ja, randomisierte Studie, hoher Wert, Nicht-Inferiorität, deswegen erst einmal grundsätzlich Gleichwertigkeit. Wir sehen in einigen Parametern genauso, dass es einen Gewinn für Ravulizumab gibt, aber es ist so in der ursprünglichen Frage nicht gewesen. LDH würden wir nicht höher bewerten, als wir das in der Stellungnahme gesagt haben.

Dann würde ich gerne noch an die beiden Kollegen weitergeben. Herr Schubert hat die Leitlinien koordiniert, und Frau Höchsmann war mit ihrer Institution an den Zulassungsstudien beteiligt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Dann machen wir weiter mit Herrn Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ich möchte mit dem komplexen Hämolysebild beginnen, das es bei der PNH gibt. Das ist eine Sache, die man nicht einfach so als ein einzelnes Symptom verstehen kann; vielmehr ist das ein komplexer Zusammenhang. Es gibt verschiedene Symptome, auf die sich das niederschlägt. Auf der einen Seite haben wir zum Beispiel die Hämoglobininurie; allerdings ist sie nicht bei jedem dieser Patienten vorhanden, sondern nur bei 30 bis 40 Prozent. Wir haben auf der anderen Seite die bei diesen Patienten vorhandene Fatigue, die viele von ihnen, wenn sie unbehandelt sind, gar nicht so richtig wahrnehmen, sondern dies erst dann richtig relevant wird, wenn sie merken: Mensch, jetzt bin ich behandelt, und jetzt ist es plötzlich besser geworden. Da sagen viele Patienten: Unter dieser Behandlung jetzt habe ich überhaupt erst gesehen, was Lebensqualität ist.

Ansonsten kann man dazu sagen, dass es bestimmte Dinge gibt, die durchaus als sehr komplex bezeichnet werden können, zum Beispiel die Thrombophilie, die viele verschiedene Parameter hat, aber sicherlich damit in Zusammenhang zu bringen ist, dass diese intravasale Hämolyse überhaupt stattfindet.

Zudem gibt es diese Erkrankungen, die man als Pulmonale Hypertonie bezeichnet. Auch Pulmonale Hypertonie ist nicht ein einzelnes pathophysiologisches Ding, sondern dabei muss man im Prinzip davon ausgehen, dass es zumindest zwei Faktoren sind: Auf der einen Seite bedeuten die thrombembolischen Ereignisse – das ist in einer Publikation aus England sehr schön zusammengestellt –, dass einzelne Patienten solche thrombembolischen Ereignisse, also diese Perfusionsdefekte, haben.

Auf der anderen Seite gibt es aber auch den Einfluss der Hämolyse auf die glatte Muskulatur. Wir alle wissen, dass die glatte Muskulatur eben die Gefäße auskleidet, und diese Gefäße sind im Prinzip darauf sensibel, dass der Hämolysemechanismus, also die NO-Depletion, dazu führt, dass sich diese Gefäße kontrahieren. Wir sehen bei diesen Patienten oft, dass selbst diejenigen, die keine Perfusionsdefekte haben, eine pulmonale Hypertonie und eine Rechtsherzbelastung aufweisen, die eben dann auch klinisch als Symptom hervortritt. Was die Krankheitsaktivitäten angeht, so spielen dabei eigentlich alle diese Parameter eine wesentliche Rolle, sodass man das zusammenfassen kann, weil man nicht nur sagen kann, okay, wir nehmen jetzt das Bild Thromboseneigung und LDH und was

auch immer sonst; vielmehr muss man es im Prinzip als einen komplexen Zusammenhang verstehen.

Was wir von der LDH selber wissen, ist Folgendes: Wenn bei den Patienten der Wert um 1,5 des oberen Normwertes nach oben hin abweicht, dann tritt die Neigung zu doch deutlich vermehrten Thromboseereignissen ganz signifikant hervor. Das ist nun nicht nur in einem fernen südkoreanischen Register erhoben worden, sondern es ist auch im PNH-Register selber bestätigt worden, sodass uns diese Daten eigentlich vorliegen. Insofern muss man den Laborwert LDH – darin stimme ich Herrn Wörmann komplett zu – natürlich auch als Laborwert stehen lassen; aber er hat natürlich im Zusammenhang mit diesem sehr komplexen Geschehen einen sehr relevanten Wert. Die NO-Depletion selber zu messen, ist eine sehr komplexe und aufwendige Angelegenheit. Daher wird es also in dem Fall gar nicht zum Ersatz kommen können.

Hinsichtlich der Lebensqualität kann man meines Erachtens aus der klinischen Erfahrung sagen, dass wir sogar eher überrascht sind, wie positiv sich die Konstanz, die dieser neue Antikörper bringt, auf die Patienten auswirkt, also sprich, dass dadurch die Hämolyse unter Kontrolle ist. Da kommen eben keine Durchbruchhämolysen zustande, da kommen die Patienten alle acht Wochen her und sind im Prinzip komplett stabil.

Man muss wissen, dass dieser Zwei-Wochen-Rhythmus bei Eculizumab einige Patienten ziemlich in die Bredouille bringt. Zum einen wollen die Patienten gerne arbeiten. Es sind ja oft junge Patienten. Sie müssen sich dann alle 14 Tage einen Tag freinehmen bzw. krankschreiben lassen. Es ist ein durchaus erwähnenswerter Punkt, ob man das alle 14 Tage oder alle acht Wochen macht; ist das ein gewaltiger Unterschied.

Zum anderen muss es nicht wer weiß wie gedeichselt werden, wenn zum Beispiel so etwas wie Urlaubsplanung, Feiertagsplanung und sonstige Dinge anstehen, wenn die Praxis geschlossen hat oder was auch immer sonst, sondern man kann sagen: Okay, Sie kommen im Januar entsprechend wieder, und dann kommt die nächste Infusion dran. Aus der Wahrnehmung des Behandlers können wir also sagen: Ravulizumab ist ein Gewinn für die Patienten. So kann man es sicherlich sagen, und das ist auch das, was in den Studien abgebildet worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schubert. – Ergänzend Frau Höchsmann. – Ich habe Sie, Frau Frick, dann als Nächste.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Herr Professor Schubert hat die wesentlichen Dinge bereits aufgeführt. Meines Erachtens muss man noch einmal betonen, dass die LDH für uns eine andere Wertigkeit hat als jeder x-beliebige Laborwert. Das ist auch gerade deutlich gesagt worden. Die PNH als komplexe Erkrankung hat viele verschiedene Symptome; aber der grundlegende Pathomechanismus ist einfach diese intravasale Hämolyse. Da gibt uns die LDH wirklich einen sehr guten Anhaltspunkt, wie aktiv die Erkrankung im Moment ist und wie wir sie zu steuern haben. Dies hat sich in den großen Registerstudien bestätigt, in denen wir deutlich sehen: Ab einer gewissen Erhöhung der LDH – das ist dieses 1,5-Fache des oberen Normbereiches – haben die Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse.

Das Ganze ist natürlich nicht allein ohne die Klinik zu sehen. Diese Daten zeigen auch: Sobald dann eben noch ein klinisches Symptom hinzukommt, steigert sich das Risiko noch einmal deutlich. Ich denke, wir haben das auch in den Leitlinien entsprechend abgebildet,

worin wir sagen: Zu einer Therapieindikation brauchen die Patienten eine chronische Hämolyse plus klinische Symptomatik. Die LDH allein qualifiziert also weder für eine Therapie mit Eculizumab noch für Ravulizumab. Das muss man am Anfang einmal ganz deutlich sagen. Ansonsten ist es für uns ein wesentlicher Punkt zur Lenkung.

Hinsichtlich des Fragebogens muss man wirklich betonen, dass der EORTC und der Fatigue-Lebensqualitätsfragebogen nicht für diese Situation gemacht wurden. Es sind Fragebögen, die hauptsächlich für Patienten mit malignen Erkrankungen gemacht wurden, vor allem für Patienten mit zytostatischer Therapie, aber nicht für Patienten mit einer chronischen lebensbedrohlichen Erkrankung. Das ist eine ganz andere Situation.

Inzwischen gibt es einen Fragebogen, der dahin gehend entwickelt wurde. Er war aber noch nicht entsprechend validiert und konnte daher für diese Studien auch nicht eingesetzt werden. Das ist ein Fragebogen, der maßgeblich von Herrn Panse in Aachen entwickelt wurde. Wir hoffen, dass zukünftige Studien diesen auch eher berücksichtigen, weil er wirklich die grundlegenden Fragestellungen unserer Patienten nochmals besser abbildet.

Dazu gehört natürlich, so wie eben auch von Herrn Professor Schubert erwähnt, dass dies eine andere Situation ist. Wie gesagt, das sind chronische Erkrankungen, die dann auch mit dem normalen Leben in Einklang zu bringen sind, mit einer Berufstätigkeit, die prinzipiell bei einer guten Therapie möglich ist. Aber es stellen sich dann natürlich immer solche Fragen: Macht es Sinn, wenn ich im Prinzip meinem Arbeitgeber vorweg sage, wenn ich entsprechend einen Behindertenstatus erwerbe, um da keine Nachteile zu haben? Das sind die Dinge, die die Patienten bewegen und die Lebensqualität auch maßgeblich beeinflussen. Von daher: Ja, ich glaube, dass dieses Acht-Wochen-Intervall eben nicht nur die Kosten für die Arztbesuche reduziert, sondern gerade hinsichtlich dieser sozialen Teilhabe ein wesentlicher Punkt für Patienten mit dieser chronischen Erkrankung ist.

Die letzte Frage bezog sich auf die Wertigkeit der Studien. Ganz wesentlich ist tatsächlich, dass es eine randomisierte Studie ist. Meines Erachtens muss man der Firma noch einmal Dank aussprechen, dass sie diesen Aufwand einer internationalen Studie bei dieser seltenen Erkrankung betrieben und damit auch wirklich statistisch signifikant mit hinreichender Power die Nichtunterlegenheit nachgewiesen haben. Aber es ist natürlich schwierig, für Ihre Fragestellung, die eigentlich die Überlegenheit bewiesen haben will, dann allein diese Daten heranzuziehen.

Ich möchte noch einmal aufgreifen, was Herr Professor Schubert gesagt hatte. Es ist auch mein Gefühl, dass in der Realität die Steigerung der Lebensqualität, aber auch in der Kontrolle der Komplikationen und Symptome der Erkrankung, deutlich besser ist als das, was ich persönlich bei einer Substanz erwartet hätte, die ebenfalls ein C5-Inhibitor ist. Zu diesem Stadium kann ich nur Folgendes sagen, und dies habe ich gestern noch einmal nachgeschaut: Ich persönlich habe 56 Patienten auf Ravulizumab eingestellt, von denen ich Rückmeldung habe. Es sind mehr Patienten, über die im Prinzip über telefonische Empfehlung, ohne sie gesehen zu haben, mit den Kollegen gesprochen wurde. Da sind die Rückmeldungen wirklich deutlich positiver, als ich erwartet hätte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe ich noch ergänzend Frau Frick und dann als Fragesteller Herrn Lack.

Frau Dr. Frick (Alexion): Ich weise ergänzend zur Lebensqualität noch einmal auf die Studiendaten hin, weil wir in dem EORTC-Fragebogen tatsächlich auch signifikante

Ergebnisse gesehen haben, wie man im Anhang B der IQWiG-Nutzenbewertung sehen kann, insbesondere bei denjenigen Patienten, die bereits auf Eculizumab-Vorbehandlung waren. Sie zeigen nach Umstellung signifikante Ergebnisse im Bereich Fatigue und globaler Gesundheitsstatus. Da sehen wir eine signifikante Überlegenheit von Ravulizumab. Wir sehen auch in unserer Patientenpräferenzstudie eine ganz klare Präferenz bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden: Über 90 Prozent der Patienten bevorzugten Ravulizumab aufgrund der geringeren Infusionshäufigkeit und auch aufgrund der Möglichkeit, Aktivitäten zu planen.

Zur Messung der Lebensqualität füge ich noch hinzu, dass die Patienten in der primären Evaluationsphase der Studien, die eben randomisiert war, trotzdem alle zwei Wochen zur Visite ins Studienzentrum kommen mussten. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt war der Vorteil dieser achtwöchigen Infusionsintervalle nicht konkret abbildbar, weil die Patienten eben trotzdem alle zwei Wochen einen Arztkontakt hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Jetzt noch einmal zur Klarstellung: Herr Lack, Sie hatten sich nicht gemeldet? – Dann ist es Frau Wenzel-Seifert; anschließend erhalten Frau Teupen und Herr Vervölgyi das Wort.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Rückfrage zur Durchbruchhämolyse. Das ist ja in gewisser Weise eine Art Exazerbation oder ein Rezidiv, also ein Ereignis, das, wenn ich es jetzt richtig verstanden habe, nicht nur am LDH-Wert festgemacht wird. Er wird auch nicht ständig kontrolliert; es wird wahrscheinlich irgendeinen Anlass dazu geben, dass man ihn außerhalb regelmäßiger vorgesehener Abstände kontrolliert, sodass er immer im Zusammenhang mit Symptomen in einer bestimmten Situation diagnostiziert wird. Nun ist es hier in diesen Studien auch so operationalisiert worden. In diesem Zusammenhang will ich gerne wissen, ob die hier angeführten Symptome da herangezogen werden, die ja nicht nur Symptome sind. Vielmehr ist auch noch die Hämoglobinurie und die Anämie mit HB unter 10 dabei; außerdem waren es Fatigue, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, MAVE-Events, Dysphagie und erektile Dysfunktion. Das sind auch die Ereignisse, die da herangezogen werden. Das ist vollständig?

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Das ist genau so, wie Sie ausführen. Das heißt, was wir da sehen, ist nicht alleine die LDH am Ende des Intervalls, sondern das sind eben genau die Symptome. Klassischerweise – das hatten Sie auch schon ausgeführt – ist es so, dass der Patient sagt: Ich habe wieder den bierbraunen Urin. – Das ist natürlich das eindrucksvollste Symptom, was man in diesem Fall aufführen kann und was die Patienten auch selber schnell bemerken. Aber es gibt auch diese Sachen wie Bauchschmerzen oder Dyspnoe oder sonstige Dinge, die die Patienten bemerken.

In Bezug auf die Dyspnoe könnte ich vielleicht noch einen Punkt ergänzen: Es ist auch nicht alleine am HB-Wert abzulesen. Vielmehr scheinen die Patienten, die dyspnoisch sind, eben auf dem Weg, den ich gerade mit der pulmonalen Hypertonie schon genannt habe, offensichtlich auch noch eine andere Komponente zu haben, was dann dazu beiträgt, dass diese Symptome auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzende Frage, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wenn also ein Patient kommt, der sagt, ich habe jetzt wieder den bierbraunen Urin, und Sie daraufhin den LDH-Wert messen, der dann auch erhöht ist, so wäre dies eine Behandlungsindikation oder dann wäre diese Durchbruchhämolyse sozusagen diagnostiziert. Verstehe ich das richtig? Behandeln Sie das gegebenenfalls dadurch, dass er vorzeitig die nächste Dosis von Eculizumab bzw. Ravulizumab bekommt, oder gibt es da noch andere Maßnahmen? Und vielleicht noch folgende Frage: Wie lebensbedrohlich ist diese Situation dann einzuschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Folgendes kann man dazu sagen: Die Lebensbedrohlichkeit besteht eigentlich darin, dass diese Hämolyse wieder stattfindet. Sie müssen sich das so vorstellen: Bei einem Patienten, der diese chronische Hämolyse hat, ist der Anteil der GPI-defizienten Erythrozyten, also dieser defekten Zellen, die komplementsensibel sind und entsprechend hämolysieren, relativ niedrig, weil das eben eine chronische, dauerhafte Hämolyse ist. Wenn Sie nun mit einem C5-Inhibitor behandeln, dann steigt dieser Anteil an. Das heißt, da sind Sie quasi schon fast auf dem Level, wie wir das an den Granulozyten messen können. Das ist dem Bild des Klons im Knochenmark mehr identisch, sodass diese Hämolysen dann natürlich auch entsprechend stark stattfinden, wenn sie denn stattfinden. Dementsprechend sind die Symptome, und auch die Gefährlichkeit dieser Symptome ist dann wieder gegeben, sodass natürlich in einem solchen Fall gehandelt werden muss.

Wie Sie selber sagen, ist im Zulassungstext die Möglichkeit vorhanden, dass die Behandler das Dosisintervall verkürzen. Beim Eculizumab sind es ein paar Tage, bei Ravulizumab ist es eine ganze Woche. Das können Sie so machen, und dementsprechend haben Sie den größten Teil dieser Patienten damit eingefangen; nicht alle. Es gibt also auch Patienten, die allerdings nicht in meinem eigenen Erfahrungskreis sind, aber über die die Kollegen berichtet haben, bei denen man dann die Dosis des Medikamentes anheben muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Höchsmann und dann Frau Arnold.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Danke. – Ich komme zum profan Klinischen zurück. Es ist wirklich so, dass die Patienten, wenn sie eine solche Durchbruchhämolyse haben, je nach Stärke im Prinzip wieder das gleiche Risiko für thrombembolische Ereignisse, aber zum Beispiel auch für Nierenversagen etc. haben. Bei uns in der Klinik geben wir, wenn sie über diesem kritischen 1,5-fachen Wert sind, zum Beispiel niedermolekulares Heparin, um zumindest von dieser Seite das Risiko etwas einzufangen. Sie schauen, dass Sie wirklich entsprechend Flüssigkeit geben, dass Sie die Nierenfunktion überwachen. Das ist eine Situation, die häufig in Kombination mit Infekten oder auch mit Schwangerschaft auftritt. Bei Infekten behandeln Sie natürlich möglichst zügig den Infekt. Das sind diese Situationen.

Ich habe gerade ein passendes Beispiel aus der Praxis. Letzte Woche rief mich ein Patient an und sagte, dass er starke Beschwerden habe. Er hatte einen Gastrointestinalinfekt, wieder eine massiv hohe LDH, die Nierenfunktion war wieder schlechter geworden. Bei ihm bestand initial im Rahmen einer hämolytischen Krise schon einmal Dialysepflichtigkeit. Jetzt unter Ravulizumab haben wir das Ganze innerhalb von zwei Tagen ausgestanden: Die LDH ging wieder herunter, die Nierenfunktion war wieder besser, die Beschwerden waren weg.

Von daher bekräftige ich: Diese Durchbruchhämolysen sind wirklich klinisch relevant, und sie sind auch gefährlich für die Patienten, verbunden mit möglichen Folgeschäden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu nochmals von Frau Wenzel-Seifert; dann haben wir Frau Arnold, anschließend Frau Teupen und Herrn Vervölgyi.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Werden diese Patienten dann stationär aufgenommen, oder ist das in Ihrem Ermessen je nach Einzelsituation? Wenn das so potenziell gefährlich ist, könnte man sich das ja vorstellen.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Das hängt von der Schwere der Hämolyse ab, ganz klar, und davon, wie schnell Sie das eingefangen kriegen. Da sind Sie dann eng im Kontakt. Der Patient, von dem ich sprach, wohnt in München und wird von den Kollegen dort behandelt. Es ist dann durchaus so, dass Sie zwei-, dreimal am Tag zumindest in telefonischem Kontakt sind, um zu schauen, wie sich die Klinik, wie sich die Laborwerte entwickeln, gerade wenn es ein Patient ist, bei dem es auch schon schwerwiegende Komplikationen bei einer Hämolyse gab. Natürlich gibt es aber auch Patienten mit mildereren Infekten, bei denen Sie dann anpassen können. Wenn Sie zum Beispiel bei einer Schwangerschaft eine chronische Steigerung der Hämolyse haben, dann passen Sie die Dosis von Soliris an. Das wäre beispielsweise eine Situation, in der wir Ravulizumab nicht empfehlen würden, weil es dazu keine Erfahrungen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Arnold, ergänzend.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Ich will gerne noch den Punkt Operationalisierung der Durchbruchhämolysen aufnehmen und hierzu ergänzen, dass diese Definition mit klinischen Experten festgelegt wurde. Dies beruht also sowohl auf deren eigenen klinischen Erfahrungen als auch auf publizierten Fallberichten, die sozusagen recherchiert wurden und dann für diese Definition als Konsens verabschiedet wurden, um in den Studien die Durchbruchhämolyse als Endpunkt zu erheben.

Wir haben ganz klar unter Ravulizumab einen deutlichen Effekt bei den Durchbruchhämolysen gesehen, die, wie wir gerade gehört haben, potenziell lebensbedrohlich sein können. Unter der Therapie mit Ravulizumab waren es fünf versus 15 Ereignisse in der Studie 301 und null versus sieben Ereignisse in der Studie 302. Keines der Ereignisse der Durchbruchhämolyse in beiden Studien unter Ravulizumab waren mit einem freien C5 assoziiert, was, wie Frau Höchsmann eben schon gesagt hat, darauf beruht, dass es weitere Faktoren gibt, die das Komplement aktivieren können – Infektionen oder auch andere Traumata, Stress –, und dies natürlich entsprechend die Komplementkaskade weiter aktivieren kann. Wir sehen aber auch hier eine deutliche Reduktion.

Zu der Auswahl der Symptome würde ich gerne noch etwas ergänzen: Dies geht auf eine Diskussion mit der Zulassungsbehörde, mit der EMA, auf der Basis von alten Studiendaten von Soliris in 2015 zurück. Hierzu wurde festgelegt, welche PNH-spezifischen Symptome einen Nutzen unter Therapie haben, und so sind eben diese Symptome bei der Durchbruchhämolyse auch ausgewählt und hier in den Studien mit erfasst worden. Das stimmt auch sehr gut mit der aktuellen Leitlinie der DGHO zur PNH-Behandlung überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gesehen, Herr Schubert, Sie hatten sich gerade noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Vielen Dank. – Ich möchte nur noch einmal auf den wichtigen Aspekt der stationären Aufnahme zu sprechen kommen. Das ist meines Erachtens ein wichtiger Punkt. Patienten, die zum Beispiel eine solche Infektion haben, die eine Hämolyse auslöst, müssen selbstverständlich früher stationär aufgenommen werden. Es ist natürlich immer noch das ärztliche Ermessen; aber am Ende nehmen Sie diese Patienten viel früher stationär auf, als dass sie ihnen einfach nur ein Antibiotikum geben, so nach dem Motto: Na ja, das wird schon wieder werden. – Deshalb halte ich diese Frage für sehr wichtig, um den Fall zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Herr Mayer? – Ja. Dann nehme ich Herrn Mayer vor. – Bitte.

Herr Dr. Mayer: Genau zu den beiden gerade geäußerten Kommentaren: Herr Schubert, noch einmal ganz kurz: In der Studie wurden jetzt aber diese Krankenhausaufnahmen nicht erhoben bzw. waren keine Unterschiede feststellbar, oder habe ich sie übersehen? Ich frage danach, weil Sie das so betont haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Wie ich gerade sagte, kann man es nicht schematisch sehen. Es ist also nicht so, dass man, wenn eine Durchbruchhämolyse kommt, gleich sagen muss: Der Patient muss stationär kommen. Aber im Rahmen einer Infektion, die zu einer solchen Durchbruchhämolyse führt, würde man solche Patienten natürlich schon zur stationären Aufnahme bewegen, damit das unter Kontrolle ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Studie Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Es ist vollkommen richtig, dass in den Studien 301 und 302 mögliche Krankenhausaufenthalte nicht dokumentiert sind. Gleichwohl bestand in der Studie selbstverständlich die Möglichkeit, wenn bei den Patienten Symptome im Sinne einer Durchbruchhämolyse aufgetreten sind, dass die Betroffenen dann außerhalb der geplanten Studienvisiten entsprechend untersucht wurden, die Laborparameter abgenommen wurden, PK/PD im Zentrallabor untersucht wurden, um sicherzustellen, ob hier eine Durchbruchhämolyse vorliegt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe auch an Frau Höchsmann eine kurze Nachfrage; sie hatte nahtlos an Herrn Schubert übergeben. – Sie schilderten einen Patienten, den Sie wegen eines Infekts telefonisch in München kontaktiert hatten, und sagten dann: Unter Ravulizumab ist es innerhalb von zwei Tagen besser geworden. Ich habe jetzt nicht ganz verstanden, was die Message war. Gerade unter Ravulizumab?

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): In diesem Fall war das ein Patient, der in der Vorgeschichte im Rahmen einer ebenfalls infektassoziierten Durchbruchhämolyse massivste Nierenfunktionsstörungen hatte, die dann eben bis hin zur Dialysepflichtigkeit gingen. Dieser Patient ist wohl vor zwei, drei Monaten auf Ravulizumab umgestellt worden und hatte jetzt im Rahmen dieses gastrointestinalen Infekts eine verstärkte Hämolyse. Aber diese verstärkte

Hämolyse war eben dann sehr schnell wieder im Griff, die LDH fiel wieder sehr schnell ab, deutlich schneller als das, was wir zum Beispiel unter Soliris erwartet hätten.

Das ist natürlich nicht randomisiert, aber aus der Erfahrung heraus ist es so: Wenn Sie einen Infekt in einer gewissen Stärke mit einer gewissen CRP-Erhöhung haben, dann kommen Sie meistens nicht ohne eine zusätzliche Gabe von Soliris aus. In diesem Fall war es jedoch so, dass sich die Hämolyse ohne eine zusätzliche Gabe wieder beruhigt hat und die klinische Symptomatik der Hämolyse dann auch innerhalb von zwei Tagen verschwunden ist. Der Patient war natürlich seitens der Kollegen unter Therapie für den gastrointestinalen Infekt. – Ich hoffe, es war jetzt deutlicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz klar: Sie haben keine Intervention vorgenommen, außer mit München zu telefonieren, sondern es ist einfach so besser geworden.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Ich glaube, das macht dann – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es hat sich eben so angehört, dass man irgendwie eine zusätzliche Gabe injiziert hätte oder so.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Nein, es war keine zusätzliche Gabe. Er hat in der Phase niedermolekulares Heparin bekommen, dann eben spezifische Therapie für den Infekt und eine entsprechende Hydrierung bekommen.

Was nun die Telefonate angeht, so hört sich das lapidar an. Aber wir dürfen hier in diesem Raum auch Folgendes nicht vergessen: Das ist eine extrem seltene Erkrankung. Es gibt wenige Zentren, die viele Patienten sehen, und es ist natürlich so, dass wir unsere Patienten dann auch auf die Distanz mit betreuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte den Wert Ihrer kostbaren Intervention damit in keinerlei Weise schmälern. Ich habe jetzt gesagt: Natürlich ist es super, gerade bei solchen Orphans Fachkunde eben auch in die Fläche zu bringen. Die entscheidende Frage war hier: Es hat keine zusätzlichen – –

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Es hat keine zusätzliche Komplementinhibition gegeben.

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Wir werden nächstes Jahr
Zusatznutzen für Frau Höchsmann beantragen!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann können Sie in manchen Indikationen auch bei mir einen Zusatznutzen beantragen, Herr Wörmann. Wenn Sie den Antrag stellen, können Sie es sich dann herausuchen: entweder Zusatznutzen oder Bundesverdienstkreuz, eines von beiden. – Jetzt haben wir Herrn Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Im Zusammenhang mit der Durchbruchhämolyse möchte ich ebenso wie Frau Arnold noch einmal auf die durchgeführten Studien 301 und 302 zurückkommen. In der Extensionsphase konnte man sehen, dass in der primären Evaluationsphase unter Eculizumab 13 Patienten eine Durchbruchhämolyse erlitten, wobei zwölf dieser Patienten in der Weiterbehandlung der Extensionsphase keine Durchbruchhämolyse mehr aufwiesen, sodass 92 Prozent dieser Patienten durchbruchhämolysefrei waren. In der Studie 302 waren es insgesamt fünf Patienten, die

eine Durchbruchhämolyse erlitten, im Vergleich zu keinem Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab in der primären Evaluationsphase. In der Extensionsphase war es schließlich auch nur noch ein Patient mit einer Durchbruchhämolyse, was einer Reduktion von 80 Prozent in Bezug auf Durchbruchhämolyse in der Studie 302 entspricht und damit sehr gut demonstriert, wie sich die zuverlässige und durchgehende C5-Komplementinhibition mit freiem C5 unter dem Spiegel von 0,5 µg/ml dann auch klinisch im Endpunkt Durchbruchhämolyse auswirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Derwand. – Frau Teupen und dann Herr Vervölgyi.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben zum einen eine Frage zu dem erhobenen Fatigue-Fragebogen. Sie sagten ja eingangs, dass es signifikante Verbesserungen gab. Laut IQWiG wurden Responderanalysen durchgeführt und zeigte sich für keine der Studien ein signifikanter Unterschied.

Noch einmal zur Frage der Transfusionsverringerung. Sie haben eingangs gesagt, es gibt 25 Prozent Verringerung. Vielleicht können Sie noch etwas zu dem wichtigen Endpunkt der Transfusionsvermeidung sagen.

Lassen Sie mich außerdem kurz einen kleinen Hinweis zur Lebensqualität geben. Wir können die Diskussion verstehen. Ich empfinde es auch als ein bisschen schwierig, weil das ja hieße, wir brauchten für jede einzelne Frage, die wir haben, einen validierten neuen Lebensqualitätsfragebogen; denn es handelt sich ja nicht um die Frage, ob Arbeiten wichtig ist, ja oder nein. Vielmehr geht es um die Frage eines multidimensionalen Konstrukts, was mehr umfasst: Eine Rollenfunktion ist mehr, als zu sagen, ich kann arbeiten gehen. – Uns sind die Daten wichtig, aber wenn wir in dieser Frage so weitermachen, dann bekommen wir keine anständigen Fragebögen mehr, weil es um jede Einzelfrage geht. Wir sehen das also eher als umfassendes Konstrukt, und wir sehen hier keinen Unterschied, was nicht heißt, dass Patienten es nicht mit Sicherheit praktischer finden, weniger zur Transfusion zu gehen; das ist eigentlich allen klar. Das vielleicht noch einmal am Rande. – Die Beantwortung der zwei anderen Fragen wäre uns schon wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Dazu aber eine Bemerkung. Es gibt auch viele Leute, die, ohne krank zu sein, darunter leiden, wenn sie zur Arbeit gehen müssen. Das müsste man dann auch abbilden. Aber das ist jetzt eine Frage, die mit der Nutzenbewertung hier überhaupt nichts zu tun hat. Vielmehr ist das meine allgemeine Wahrnehmung, wenn ich so durch die Bundesrepublik streife. Aber gut. – Wer möchte? – Bitte schön, Frau Frick.

Frau Dr. Frick (Alexion): Ich würde gern auf die Frage zum Fatigue-Fragebogen antworten. Wir haben Fatigue in den Studien auf verschiedene Art und Weise erhoben. Wir hatten den FACIT-Fatigue-Fragebogen, den EORTC-Fragebogen und auch noch einen PNH-Symptomfragebogen. Hier haben wir in allen drei Messinstrumenten die gleiche Tendenz gesehen. Das heißt, wir sehen überall eine zumindest numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Hier ist auch noch einmal anzumerken, dass die Studien aufgrund der limitierten Patientenzahl als Nichtunterlegenheitsstudien geplant und durchgeführt wurden, man also signifikante Überlegenheitseffekte nur schwer detektieren kann. Umso besser ist es aus unserer Sicht, dass wir im EORTC gerade bei denjenigen Patienten, die mit

Eculizumab vorbehandelt waren, signifikante Überlegenheit von Ravulizumab in diesem Parameter gesehen haben. Auch in den Responderanalysen zeigen sich hier aus unserer Sicht relevante Effekte. Da hat man zum Beispiel in der 301er-Studie und 302er-Studie jeweils mehr Patienten, die mit FACIT-Fatigue eine Response zeigen.

Noch deutlicher sehen wir das bei dem EORTC-Fragebogen, bei dem wir für die Skala Fatigue auch Responderanalysen durchgeführt haben. Dazu ein Beispiel: In der Studie 301 haben wir unter Ravulizumab 10 Prozent mehr Responder gesehen. Auch wenn man sich im PNH-Symptomfragebogen anguckt, wie viele Patienten zur Baseline Fatigue hatten und wie viele dies dann nach 26 Wochen Therapie nicht mehr hatten, so sehen wir in der 301er-Studie einen Unterschied von mehr als 10 Prozent Patienten, die eine Response zeigten. Von daher gehen wir davon aus, dass man zumindest anhand der Studiendaten relevante Effekte zur Fatigue gesehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Transfusionsvermeidung war noch der Punkt, den Frau Teupen angesprochen hatte. – Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Zum Thema Transfusionsvermeidung: In der Studie 301 sehen Sie auch einen eindeutigen Trend, also eine eindeutige Nichtunterlegenheit, aber auch einen eindeutig numerischen Trend, genauso wie in der Studie 302. In der Studie 301, also bei therapienaiven Patienten, waren die Patienten auch nach Vorgeschichte des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten stratifiziert, von null Erythrozytenkonzentraten in der Vorgeschichte, zwölf Monate vor Studienbeginn, über ein bis 14 Erythrozytenkonzentrate bis hin zu Patienten mit einem sehr hohen Bedarf von mehr als 14 Erythrozytenkonzentraten, also Patienten, bei denen Sie, wenn Sie sie in die Studie einschließen, davon ausgehen, dass Sie vermutlich eine Reduktion sehen, aber diese Patienten aufgrund des hohen Risikos dennoch weiterhin Erythrozytenkonzentrate benötigen, während die Randomisierung bzw. die Aufnahme von Patienten in die Studie, die in der Vorgeschichte keinerlei Erythrozytenkonzentrate hatten, auf 20 Prozent reduziert war.

Vielleicht praktischer: Was bedeutet das Ganze für einen Patienten, Transfusionsvermeidung über die primäre Evaluationsphase von Einschluss Baseline bis zum Ende der sechs Monate der Studie? In konkreten Zahlen hatten diejenigen Patienten, die in den Ravulizumab-Arm randomisiert wurden, in der Vorgeschichte 677 Erythrozytenkonzentrate innerhalb der vorherigen zwölf Monate erhalten, die in den Eculizumab-Arm randomisierten Patienten 572 dieser Konzentrate. Am Ende der primären Evaluationsphase benötigten die Patienten unter Ravulizumab nur noch 155 Erythrozytenkonzentrate, die mit Eculizumab behandelten 222, sodass Sie hier eine Reduktion von circa 30 Prozent sehen, was allein den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten in einem sechsmonatigen Behandlungsverlauf in der Studie angeht, was wiederum die hohe Zuverlässigkeit in der Therapie doch sehr eindeutig demonstriert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächstes habe ich Herrn Vervölgyi, dann Herrn Göbel.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe zunächst einmal eine Anmerkung zu dem, was Sie, Frau Frick, zu den statistisch signifikanten Ergebnissen beim EORTC gesagt haben. In der Tat sind die drei Skalen signifikant zugunsten von Ravulizumab. Wenn man sich allerdings die standardisierte Mittelwertdifferenz ansieht, dann sind sie doch sehr nah am Nulleffekt; das

heißt, sie liegen innerhalb des Irrelevanzbereichs. Von daher würden wir, selbst wenn wir sie herangezogen hätten, auch da keinen Zusatznutzen abgeleitet haben. – Dies nur als Bemerkung am Rande.

Ich habe noch eine Frage zu der Durchbruchhämolyse. Darüber haben wir jetzt schon ganz lange diskutiert, auch über den klinischen Stellenwert, den Stellenwert für die Therapiesteuerung etc. Ich habe eine Frage zu dem Endpunkt im Sinne eines patientenrelevanten Endpunktes in der Studie. Aus unserer Sicht sind zunächst einmal alle Symptome relevant, die die Patienten in der Studie spüren und die PNH-bezogen sein können, relevant sind. Durch die Verknüpfung mit dem LDH – auch über den Stellenwert des LDH haben wir schon diskutiert – ist es aber im Umkehrschluss so, dass alle Symptome, die da genannt worden sind, nicht relevant sind, sofern sie nicht das LDH-Kriterium erfüllen. Deswegen ist meine Frage: Gibt es Informationen zu diesem Symptom ohne LDH-Verknüpfung? Falls nein: Warum haben Sie sie dann nicht erhoben bzw. nicht dargestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Arnold.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Zu Ihrer ersten Frage bzw. zur Korrelation von Hämolyse und Symptomen, denn man muss Folgendes sagen: Es ist natürlich ganz relevant, dass wir hier im Zusammenschluss sehen, dass die Symptome mit der Erhöhung der Hämolyse als Durchbruchhämolyse definiert sind. Es gibt sicherlich, wie in der Studie aufgetreten, auch andere Faktoren, die zu einem Ereignis wie einem thrombembolischen Ereignis führen. Wir haben in der Studie gesehen, dass hier, unabhängig von einer hämolysebedingten Veränderung, also einer Durchbruchhämolyse, sicherlich auch Symptome auftreten können, die aber nicht PNH-assoziiert sind. Daher ist diese Kombination Hämolyse und Symptom ganz relevant, um es in dem krankheitsspezifischen Kontext zu sehen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage dazu. Wären abdominelle Schmerzen oder Dyspnoe oder die anderen genannten Symptome für die Patienten erst einmal weniger relevant, wenn das LDH-Kriterium nicht erfüllt ist? Angenommen, ich bin ein Patient und erfahre diese Symptome, merke ich einen Unterschied für mich persönlich, unmittelbar, ob ich das LDH-Kriterium erfülle oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Natürlich müssen Sie in den Studien klare Grenzwerte definieren, um zu prüfen, ob ein Endpunkt erreicht wird oder nicht. Die Kliniker und Experten im Raum sind ja auf die klinische Situation weitgehend ausführlich eingegangen. Wir haben natürlich in den Studien weiterhin auch Symptome der Patienten unabhängig vom LDH-Wert abgefragt, die auch den Symptomen entsprechen, wie sie in der Leitlinie und auch in dem Symptomfragebogen zur klinischen Manifestation der PNH aufgeführt werden, zum Beispiel Brustschmerzen, Verwirrtheit, Fatigue, aber auch die schon besprochene Kurzatmigkeit und Dyspnoe. In diesem Fragebogen, der nicht validiert war, aber doch eine sehr hohe Augenscheinvalidität aufweist, sehen wir ebenfalls klare Trends sogar bis zu statistischen Signifikanzen im Bereich der Dyspnoe in der Studie 302, sehen, dass die Patienten profitieren. Das heißt, natürlich wiesen die Patienten diese Symptome auf, die aber im Endeffekt nicht den harten Kriterien der definierten Durchbruchhämolyse entsprachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich frage noch einmal anders: Angenommen, ein Patient hat ein solches Symptom und das LDH-Kriterium ist erfüllt oder ist nicht erfüllt, dann steht die Frage, ob dies für den Patienten eine unterschiedliche Bedeutung hat. Angenommen, das Symptom wäre komplett unabhängig von der Erkrankung, dann müsste man doch annehmen, dass es in einer randomisierten Studie gleichverteilt ist. Da kommt die Unsicherheit durch das LDH-Kriterium dazu. Wenn ich es aber nicht komplett ausschließen kann, ist es doch trotzdem erst einmal gegebenenfalls PNH-assoziiert und dadurch auch PNH-relevant. Das hieße, dieses Ereignis müsste doch trotzdem mit in die Analyse einfließen. Das heißt, alle Unterschiede, die ich in der randomisierten Studie sehe, sind auf die PNH und auf die Unterschiede zwischen Eculizumab und Ravulizumab zurückzuführen. Noch einmal zusammengefasst: Das heißt, komplett unabhängige Symptome wären gleichverteilt, und die Unterschiede würde ich in allen anderen Symptomen auch sehen. Aber dafür brauche ich das LDH-Kriterium nicht, und das ist mein Punkt.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Was die Symptome angeht und was Sie sagen, hat sich bestätigt, auch durch die Erhebungen mittels des Fragebogens zur klinischen Manifestation der PNH; das ist vollkommen richtig. Diese Unterschiede, zumindest die numerischen Trends bis zu Signifikanzen, können Sie in einzelnen Parametern in der Erhebung dieser Symptome in der Studie 301 und der Studie 302 sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann den Punkt nachvollziehen. Ich glaube, in einer randomisierten Studie müsste es sich herausixen. Trotzdem geht es ja hier ganz wesentlich um die krankheitsbezogene Morbidität, und sie hat mit der LDH einen klaren Bezug. Ich nenne einmal ein praktisches Beispiel: Jemand hat einen Kreuzbandriss, das Bein ist immobilisiert, und er bekommt eine Thrombose. Das wäre nicht so interessant. Es wäre schon auch wichtig, das zu erfassen; aber um zu gucken, ob es einen krankheitsbezogenen Bezug gibt, ist die LDH dann die Differenzierung, ob es eher mit der Krankheit zu tun hat oder nicht. Insofern gibt die LDH meines Erachtens einen stärkeren Bezug zur PNH. Das war die Frage im Unterschied, also auch bei einer Nichtunterlegenheitsstudie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das ist richtig. Ich will den Endpunkt auch gar nicht als klinischen Endpunkt infrage stellen. Das hatten Sie auch schon alles geäußert, Herr Wörman; auch Frau Höchsmann hat lange dazu ausgeführt. Mir geht es nur um Folgendes: Trotzdem birgt dieses Kriterium, diese Verknüpfung eine gewisse Unsicherheit. Diese Unsicherheit lässt sich ausräumen, wenn man es einfach weglässt. Deshalb ist die Frage, ob man nicht zumindest all diese Symptome auch ohne dieses Kriterium darstellt. Das würde man – wie Sie selber gerade gesagt haben, würde sich das herausixen – in der Studie ja sehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kein Widerspruch. Also, grundsätzlich wären mehr Daten hilfreich. Trotzdem kann ich das Design der Studie schon auch rechtfertigen, dass es hier darum ging, zu sehen, was die Intervention auf die Krankheit bewirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Göbel.

Herr Göbel: Mittlerweile hat sich bei mir einiges an Fragen angesammelt. Ich versuche es erst einmal mit ganz kurzen Fragen. Die eine geht spannenderweise gleich an Herrn Vervölgyi. Sie sagten gerade, wenn Sie diese drei – – Ich darf Sie nicht fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Herr Göbel: Ach, schade. Gut, dann frage ich gleich die Experten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen Sie mal in die andere Richtung. Wenn wir dann noch Zeit haben, dann gucken wir mal. – Also, mich dürfen Sie alles fragen, Sie kriegen von mir aber keine Antwort.

Herr Göbel: Gut. – An die Experten habe ich Fragen. Zum einen wüsste ich gerne ganz konkret Folgendes. Weil Sie ja schwerpunktmäßig in Zentren sind, wo PNH behandelt wird, arbeiten Sie mit einer ganzen Menge Patienten. Haben Sie, obwohl es insgesamt nur wenige sind, beim Umstellen von Eculizumab auf Ravulizumab irgendwelche Veränderungen bemerkt, also Komplikationen wie auch positive Veränderungen, und wie geht es jetzt nach dem Umstellen auf Ravulizumab Ihren Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ein Vorschlag zur Tagesordnung. – Wenn Sie ganz viele Fragen haben, könnten wir sie vielleicht zusammen beantworten. – Das waren alle Fragen, oder kommen noch fünf hinterher? Sie haben öfter Kontakt mit der Selbsthilfe.

Herr Göbel: Ich stelle die anderen beiden Fragen auch noch; dann können Sie das im Block beantworten: Wie oft wird die LDH aus Ihrer Sicht gemonitort? Ist es wirklich so, dass sie nur, wenn Symptome auftauchen, gemonitort wird, oder monitoren Sie sie regelmäßig, wenn Sie den Patienten sehen? Wie bewerten Sie den EORTC-QLQ in Bezug auf die Aussagefähigkeit zur Fatigue grundsätzlich? Ich hätte auch gern noch folgende Frage beantwortet: Wie wirken sich Eculizumab und Ravulizumab Ihrer Erfahrung nach auf die extravasale Hämolyse bei den Patienten aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt aufteilen! Wer möchte beginnen? – Frau Höchsmann, Sie fangen an.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Herr Göbel, zur Umstellung muss ich sagen, wie vorhin schon erwähnt, dass in der Praxis die Rückmeldungen positiver sind, als ich sie erwartet hätte. Was quasi das Praktische angeht, hatten wir kein Problem, dass es irgendwie einen Hänger gab, also dass da irgendwie eine Phase war, die nicht gut abgedeckt war. Das ist das eine, was wir rein von der Klinik aus sehen.

Hinsichtlich der Lebensqualität haben die Patienten durchweg berichtet, dass sie eine Steigerung empfinden, die meisten natürlich eben aufgrund des verlängerten Intervalls. Es gab aber auch eine relevante Anzahl an Patienten, die eine Besserung in der Leistungsfähigkeit hatten, oder es kamen Kommentare, es sei so, als wenn der Nebel weg sei. – Das ist also das, was wir vorhin auch schon einmal angesprochen haben: Wenn jemand die ganze Zeit die Symptome hat, merkt er dies manchmal erst, wenn sie dann weg sind. Das ist etwas, was man in diesem Zusammenhang vielleicht auch noch erwähnen muss.

Von daher haben wir bei der Umstellung keine Probleme gesehen, bis auf Patienten – das muss ich vielleicht noch erwähnen –, die chronisch nicht gut oder hinreichend mit Soliris komplementinhibiert waren. Diese Patienten haben zu Beginn der Therapie teilweise diese Kopfschmerzen gezeigt, die wir bei Start von Soliris typischerweise sehen. Das sind Beschwerden, die, vereinfachend gesagt, mit einem Nitratkopfschmerz vergleichbar sind, um das zu vereinfachen. Es ist vorhin ausgeführt worden, dass wir im Kontext der Hämolyse eine Engstellung der Gefäße haben, natürlich auch zerebral. Das heißt, wenn es zu einer Normalisierung kommt, werden die Gefäße weit, die Patienten haben die Kopfschmerzen. Das heißt, Patienten, die unter Soliris nicht gut komplementinhibiert waren, haben diese Beschwerden entwickelt, was für uns aber letztendlich ein Zeichen des Funktionierens der Therapie ist.

LDH-Monitoring machen wir im Haus im Prinzip bei jedem Besuch, also bei jeder Therapieapplikation, um eben auch zu sehen, dass wir da wirklich die Erkrankung gut beherrschen. – Die Fatigue wollte wohl Herr Wörmann besprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist jetzt schwierig. Grundsätzlich bin ich bei Frau Teupen mit der Idee, dass es gut wäre, einheitliche Fragebögen zu haben. Das ist nicht ganz einfach zwischen onkologischen Fragebögen und hämatologischen Erkrankungen, auch wenn es eine Überlappung gibt, weil es durchaus ein anderer Verlauf ist und wir heute zum Beispiel denken, dass bei Eculizumab eine normale Lebenserwartung bei den Patienten vorliegt. Es ist wirklich eine chronische Krankheit.

Ich denke, dass die Fatigue-Symptomatik durch den EORTC-Fragebogen nicht ausreichend abgebildet wird. Insofern glaube ich, dass da im EORTC-Fragebogen leider eine Lücke ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ich möchte den Teil mit der extravasalen Hämolyse übernehmen. Das ist eine sehr spezialisierte Frage, und ich habe jetzt ohnehin den Eindruck, wir sind jetzt schon in einem Bereich, in dem es wirklich schon in die detaillierten Problematiken in der Behandlung der Patienten mit PNH geht. Was ist extravasale Hämolyse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und das angesichts einer Nichtunterlegenheitsstudie.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ja, eben. – Was ist eine extravasale Hämolyse bei Patienten, die mit Antikomplementagenzien behandelt werden? Wenn Sie den terminalen Teil der Komplementkaskade inhibieren, sind die frühen Komponenten immer noch aktiv. Das heißt, sie lagern sich sozusagen noch weiter auf den Erythrozyten ab. Das bedeutet in dem Sinne: Der Membranangriffskomplex vom Komplement kann jetzt nicht mehr aktiv werden, die intravasale Hämolyse findet also nicht mehr statt. Es kommt aber vor, dass zum Beispiel in der Milz und auch in der Leber Zellen sind, die Komplementrezeptoren exprimieren und dementsprechend dabei die jetzt sozusagen obsonisierten Erythrozyten, also die jetzt mit Komplementkomponenten beladenen Erythrozyten, dann phagozytieren können und dabei eine extravasale Hämolyse hervorrufen.

Wenn man so will, ist das für die Patienten, wenn das zu einem signifikanten Anteil auftritt, unbefriedigend. Es steht aber, wenn ich das jetzt einmal so sagen darf – außer, dass diese Patienten dann oft weiter transfusionsabhängig sind –, eigentlich im Rahmen dieser komplexen Symptomatik, sprich Fatigue, Bauchschmerzen, Hämolyse, also Hämoglobinurie und vor allen Dingen auch hinsichtlich der Thromboseneigung, eben dann klinisch nicht mehr im Vordergrund. Es gibt mittlerweile auch klinische Studien mit neuen Medikamenten, die in Richtung der frühen Komponenten gehen. Da muss man sich allerdings auch immer ein bisschen fragen: Welche Nebeneffekte erzeugt man dabei? Hier ist es mit den Nebeneffekten halt so, dass diese Patienten gegenüber kapselbildenden Bakterien, den Meningokokken, sensibel werden. Ob es bei den frühen Komplementkomponenten, wenn sie blockiert werden, einfach damit getan ist, wird die klinische Realität erst noch zeigen müssen. Will heißen: Der Anteil der extravasalen Hämolyse wird durch die Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab nicht verändert. Es ist ja im Prinzip die gleiche Bindungsstelle. Das heißt, der Antikörper ist quasi nur so weit modifiziert worden, dass er eine längere Halbwertszeit hat, und dementsprechend ist natürlich die Rate der Patienten, die dann in die extravasale Hämolyse shiften, eben auch unabhängig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann jetzt nur danke sagen. Ich gucke in Richtung der Ärzte: Sie haben das alles verstanden? Ich habe nur Jura studiert. Ich habe es mit Interesse zur Kenntnis genommen; hat sich aber plausibel angehört. – Jetzt will Frau Arnold noch etwas dazu sagen.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Ich würde gerne auch noch einmal den Punkt extravaskuläre Hämolyse aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber jetzt dann noch eine Potenz weiter, weil das von echter Relevanz für die Nutzenbewertung ist. – Bitte, machen Sie es, wir haben Zeit ohne Ende.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Richtig. – Ich sage nur ergänzend, dass hierzu spezifisch keine Daten in den Studien erhoben wurden; aber wie wir eben schon von Herrn Professor Schubert gehört haben, ist dies natürlich ein sehr komplexer Prozess, der auch inter- und intraindividuelle Unterschiede bei den Patienten zeigt. Aus der Literatur weiß man, dass die klinische Relevanz bislang in einem sehr geringen Teil vorliegt, unter 10 Prozent.

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

Herr Göbel: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Werden bei Ravulizumab Konglomerate zwischen C5, Eculizumab und Ravulizumab gebildet, wenn die Patienten umgestellt werden, und wenn ja, welche Auswirkungen hat das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Aus den Studien ist uns nicht bekannt, dass Komplexe entstehen, die im klinischen Verlauf Probleme bereiten. Prinzipiell wird sich, wenn ein Patient von Eculizumab umgestellt wird, an die Vorgaben der Fachinformation gehalten, entsprechend natürlich auch orientiert an den Halbwertszeiten für Eculizumab, 11,3 plus/minus 3,4 Tage. Das heißt, nach Ablauf des nach Fachinformation vorgesehenen Dosierungsintervalls von zwei Wochen würde ein behandelnder Arzt nach Fachinfo Ultomiris

dann Ravulizumab in der Erstdosis verabreichen, die auch geringer ist als die Erhaltungsdosis im Bereich zwischen 2.400 bis 3.000 mg, während die Erhaltungsdosen dann alle acht Wochen zwischen 3.000 und 3.600 mg liegen.

Speziell aus der Studie 302, in der stabile, mindestens sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelte Patienten umgestellt wurden, sind uns solche möglichen hypothetischen Probleme nicht bewusst bzw. bekannt. Des Weiteren hat sich auch gezeigt, was generell die Verträglichkeit des therapeutischen Proteins Ravulizumab im Sinne von Anti-drug antibodies angeht, dass dies therapiebedingt tatsächlich in den Studien nur bei einem Patienten aufgetreten ist, dass aber auch diese Antikörper im Auftreten nur transient waren, niedrigtitrig, und dass sie mit dem klinischen Ansprechen oder auch mit der Sicherheit bzw. dem Sicherheitsprofil von Ravulizumab nicht korrelierten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde: Weitere Fragen sehe ich keine. – Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Frau Emmermann, wenn Sie es möchten, kurz aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte noch einmal zusammenzufassen.

Ich will nur aufgreifen, was Herr Wörmann am Anfang gesagt hat, jetzt unabhängig vom Ergebnis, wie gesagt, Nichtunterlegenheitsstudie. Es war eine Freude, hier jetzt jedenfalls Antworten zu bekommen, weil es eben auch Studiendaten gab. Das haben wir in so relativ kleinen Patientengruppen verhältnismäßig selten gesehen. Dies soll jetzt kein Präjudiz für einen Zusatznutzen sein, aber wenn man wie gerade bei der letzten Antwort von Herrn Derwand hört, da hatten wir in der Studie soundso viele Patienten, soundso viele haben es gehabt, dann muss man sagen: Da haben wir hier in diesem Raum schon nebulösere Veranstaltungen gehabt, Herr Wörmann. Vor diesem Hintergrund also schon einmal ganz herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, und vielen Dank an alle hier im Raume für die wirklich angeregte Diskussion. Meines Erachtens konnten wir viele der wichtigen Aspekte in der Behandlung der PNH ausführlich besprechen, insbesondere die Bedeutung der Durchbruchhämolyse, die Bedeutung der Lebensqualitätsdaten und auch den Bereich der Fatigue spezifisch für die Patienten. Diese, wie Sie schon sagten, konsistenten und positiven Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass es natürlich bei einer sehr seltenen Erkrankung durchaus schwierig ist, diese klinische Evidenz zu generieren.

Aus Patientensicht besteht bislang dieser Unmet Need unter Soliris in der hohen Belastung durch das zweiwöchige Dosierungsintervall und der weiter zu verbessernden Krankheitskontrolle, wie wir besprochen haben. Dieser Bedarf wird jetzt durch Ultomiris bedient, wie sich in deutlichen Vorteilen im Hinblick auf die Reduktion der Durchbruchhämolysen, in der Transfusionsvermeidung sowie der Verbesserung der Lebensqualität und der klaren Patientenpräferenz zeigt, wie wir auch von den ärztlichen Experten gehört haben.

In der Zusammenschau der Ergebnisse halten wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ultomiris gegenüber der zVT Soliris für gerechtfertigt. – Damit bedanke ich mich für den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie hier waren und dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Natürlich werden wir das, was heute hier

diskutiert worden ist, in unserer Bewertung mit einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:17 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

Vorgang: 2018-B-223 Ravulizumab

Stand: Januar 2019

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

Ravulizumab 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.	<i>Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>keine</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	<i>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</i> Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).
Eculizumab L04AA25 Soliris® i.v. Lösung	Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit – Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) 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 (siehe Abschnitt 5.1). [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-223 (Ravulizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. November 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	9
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	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
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	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation: *paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 38 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 2 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Martí-Carvajal AJ et al., 2014 [2].

Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review)

Fragestellung

To assess the clinical benefits and harms of eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

Methodik

Population:

- Any patient with a confirmed diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) according to the International PNH interest group criteria

Intervention:

- Eculizumab

Komparator:

- Placebo, best available therapy, or any other comparison.

Endpunkte:

- Primary: Overall survival.
- *Anmerkung: Secondary Outcomes im Ergebnisteil dargestellt.*

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library 2014, Issue 05).
- MEDLINE (Ovid) and Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (from 1946 to 15 May 2014).
- PubMed (up to May 2014).
- EMBASE (OVID) (from 1980 to 25 June 2014).
- LILACS (from 1982 to 25 June 2014).
- Handrecherche in Referenzlisten, Studienregister

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

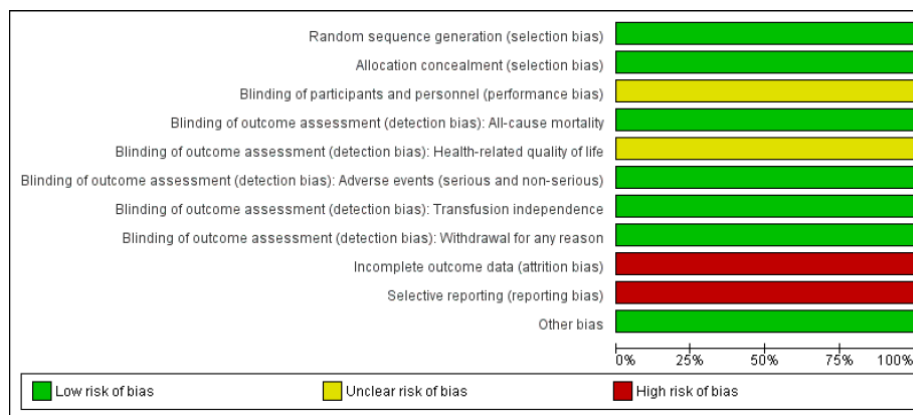
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 1 (n=87)

Charakteristika der Studie/ Population:

- 1 sponsored drug company trial with 26 weeks of follow-up
- 87 participants (median age 41 years; range: 20 to 85)
- 52/87 of participants female
- Trial conducted in 34 sites in Europe, Australia, Canada and the US from October 2004 to June 2005
- 14% of participants dropped out and imbalance between groups of 18%
- Clinically relevant and reasonably expected outcomes not reported



Studienergebnisse:

- Overall survival: not assessed in study but the main publication reported that no patients died during the study
- Health-related quality of life:
 - o Based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
 - o Statistically and clinically significant increase in the global health status scale in the eculizumab group compared with the placebo group (mean difference (MD) 19.4, 95% CI 8.25 to 30.55; P = 0.0007)
- Fatigue:
 - o Based on the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue instrument
 - o Statistical and clinical significant reduction in fatigue compared with placebo group (MD 10.4, 95%CI 9.97 to 10.83; P = 0.00001)
- Any fatal or nonfatal thrombotic event: 1 episode of thrombosis occurred in placebo group
- Adverse events:
 - o Non-significant statistical difference between the eculizumab group: 9.3% vs the placebo group: 20.4% (RR 0.45, 95% CI 0.15 to 1.37; P = 0.16)
 - o Non-significant statistical difference according to the most frequent adverse events (Headache, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, back pain, and nausea)

- o Transfusion independence: (51% in the eculizumab group and none in the placebo group (RR 46.02, 95% CI 2.88 to 735.53; P = 0.007)

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Eculizumab compared with placebo for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria						
Patient or population: patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Intervention: eculizumab Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk ¹	Corresponding risk				
	Placebo	Eculizumab				
Overall survival - not measured	See comment	See comment	Not estimable	87 (1 study)	See comment	This outcome was not measured in the included study
All-cause mortality Follow-up: at 26 weeks of treatment ²	See comment	See comment	Not estimable	87 (1 study)	See comment	No patients died during the execution of the included study. The small sample size of the included trial does not allow to make judgments about the quality of evidence
Health-related quality of life European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Scale from: 0 to 100 (a higher score means a better outcome) Follow-up: at 26 weeks of	The mean change from baseline in the health-related quality of life score in the control group was -8.5	The mean change from baseline in the health-related quality of life score in the intervention group was 19.4 higher (8.25 to 30.55)		87 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{3,4}	
treatment ²						
Fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue). Scale from: 0 to 52 (a higher score means a better outcome) Follow-up: data at 26 weeks of treatment ²	The mean change from baseline in the fatigue score in the control group was -4.0 points	The mean change from baseline in the fatigue score in the intervention group was 10.4 higher (9.97 to 10.83 more)		87 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ³	
Adverse events (serious and nonserious) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Follow-up: data at 26 weeks of treatment ^{2,9}	205 per 1000	92 per 1000 (31 to 280)	RR 0.45 (0.15 to 1.37)	87 (1 study)	⊕⊕○○ low ⁵	
Transfusion independence Follow-up: data at 26 weeks of treatment ²	20 per 1000 ⁶	920 per 1000 (58 to 1000)	RR 46.02 (2.88 to 735.53)	87 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ⁷	
Withdrawal for any reason Follow-up: data at 26 weeks of treatment ²	227 per 1000	45 per 1000 (11 to 200)	RR 0.20 (0.05 to 0.88)	87 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ⁸	
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						

Anmerkung/Fazit der Autoren

Implications for practice

Regarding clinical effectiveness and harms, there is limited evidence of eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). The results are based on one small sponsored drug company RCT with a high risk of bias. Even though this trial reports no mortality; information is absent for the main clinical outcomes such as nonfatal thrombotic events, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia. In addition, safety data remain unclear. Therefore, prescription of eculizumab for treating patients with PNH can neither be supported nor rejected, unless new evidence from a large high quality trial alters this conclusion.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Devos T et al., 2018 [1].

Diagnosis and management of PNH: review and recommendations from a Belgian expert panel

Leitlinienorganisation/Fragestellung

[...] the management of PNH patients is discussed from Belgian experience and recommendations are provided in order to advise on treatment possibilities in PNH under the current Belgian reimbursement criteria.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- An 8-member independent panel consisting of haematologists and clinical biologists
- Panel members thoroughly reviewed and discussed the diagnosis and management of PNH patients during three meetings (between June and December 2015) and came to a consensus on the identification and treatment of PNH.

Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht berichtet.

Loe/ GoR

- The Strength of Recommendations Taxonomy (SORT):

Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)

In general, only key recommendations for readers require a grade of the "Strength of Recommendation." Recommendations should be based on the highest quality evidence available. For example, vitamin E was found in some cohort studies (level 2 study quality) to have a benefit for cardiovascular protection, but good-quality randomized trials (level 1) have not confirmed this effect. Therefore, it is preferable to base clinical recommendations in a manuscript on the level 1 studies.

<i>Strength of recommendation</i>	<i>Definition</i>
A	Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.*
B	Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.*
C	Recommendation based on consensus, usual practice, opinion, disease-oriented evidence,* or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening.

Use the following table to determine whether a study measuring patient-oriented outcomes is of good or limited quality, and whether the results are consistent or inconsistent between studies.

<i>Study quality</i>	<i>Diagnosis</i>	<i>Treatment/prevention/screening</i>	<i>Prognosis</i>
Level 1—good-quality patient-oriented evidence	Validated clinical decision rule SR/meta-analysis of high-quality studies High-quality diagnostic cohort study†	SR/meta-analysis of RCTs with consistent findings High-quality individual RCT‡ All-or-none study§	SR/meta-analysis of good-quality cohort studies Prospective cohort study with good follow-up
Level 2—limited-quality patient-oriented evidence	Unvalidated clinical decision rule SR/meta-analysis of lower-quality studies or studies with inconsistent findings Lower-quality diagnostic cohort study or diagnostic case-control study§	SR/meta-analysis of lower-quality clinical trials or of studies with inconsistent findings Lower-quality clinical trial‡ Cohort study Case-control study	SR/meta-analysis of lower-quality cohort studies or with inconsistent results Retrospective cohort study or prospective cohort study with poor follow-up Case-control study Case series
Level 3—other evidence	Consensus guidelines, extrapolations from bench research, usual practice, opinion, disease-oriented evidence (intermediate or physiologic outcomes only), or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening		
<i>Consistency across studies</i>			
Consistent	Most studies found similar or at least coherent conclusions (coherence means that differences are explainable) or If high-quality and up-to-date systematic reviews or meta-analyses exist, they support the recommendation		
Inconsistent	Considerable variation among study findings and lack of coherence or If high-quality and up-to-date systematic reviews or meta-analyses exist, they do not find consistent evidence in favor of the recommendation		

Sonstige methodische Hinweise

„Alexion Pharma provided logistical support.“

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen, da die Auswahl der Evidenzgrundlage nicht beschrieben ist. Empfehlungen sind zudem nicht leicht zu identifizieren, sondern im Fließtext eingebettet. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

PNH Treatment: Subclinical PNH

- In subclinical PNH, patients are asymptomatic and do not need any treatment
- Necessary to closely monitor these patients

PNH Treatment: Haematopoietic stem cell transplantation

- Allogeneic HSCT is the only treatment available that could potentially cure PNH
 - associated with acceptable survival in PNH,
 - may cause morbidity and mortality due to graft-versus-host disease, infection and organ dysfunction.^{2,39,56,57}
 - may cause infertility and decreased quality of life (QoL)
- **This treatment should not be offered as initial therapy.^{2,39,58} (recommendation level C).**
- Possible exceptions:
 - Eculizumab failure, in which allotransplant can be offered as an option alongside interventions like splenectomy, steroids or dose/interval adaptations of eculizumab.^{2,39,58}

- o PNH with concomitant AA, if HSCT is indicated for AA. SAA guidelines for transplantation are applicable ^{2,39,56} (recommendation level B).
- Prospective evidence to guide our choice of conditioning and stem cell source is lacking.⁵⁶

PNH Treatment: Eculizumab

- **Starting treatment with eculizumab in patients with major PNH symptoms may be considered even in the absence of transfusion-dependent anaemia (recommendation level B).**
- Under Belgian reimbursement restrictions, the need for four erythrocyte transfusions over the last 2 years is mandatory, despite the recent EMA-label that recommends treatment in case of clinical symptoms indicative of high disease activity
- Efficacy and safety of eculizumab demonstrated in 2 phase III trials and in an extension study:
 - o TRIUMPH study: eculizumab reduced haemolysis and transfusion requirements in transfusion-dependent PNH patients.⁶⁰
 - o 89/97 patients demonstrated fast response and maintained a complete inhibition of haemolysis.⁶¹
 - o Long-term safety and efficacy shown over 66 months of treatment.⁴⁷

2. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811.

39. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):208-216.

47. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013;162(1):62-73.

56. Marotta S, Pagliuca S, Risitano AM. Hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anaemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current evidence and recommendations. Expert Rev Hematol. 2014;7(6):775-789.

58. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Med Clin (Barc). 2016;146(6): 278 e1-278 e7.

60. Hillmen P, Young NS, Shubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233-1243.

61. 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. 2008;111:1840-1847.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 12.11.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees
2	(paroxysmal or nocturnal):ti,ab,kw and (haemoglobinuria or hemoglobinuria):ti,ab,kw
3	(PNH):ti,ab,kw
4	(marchiafava next micheli):ti,ab,kw or (struebing or strubing) ti,ab,kw
5	{OR #1-#4}
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to Nov 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.11.2018

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal[mh]
2	(paroxysmal[tiab] OR nocturnal[tiab]) AND (haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab])
3	PNH[tiab]
4	(marchiafava[tiab] AND micheli[tiab]) OR (struebing[tiab] OR strubing[tiab])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND (evidence[tiab] AND based[tiab])))))
7	((#6) AND ("2013/11/01"[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[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.11.2018

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal[mh]
2	(paroxysmal[tiab] OR nocturnal[tiab]) AND (haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab])
3	PNH[tiab]
4	(marchiafava[tiab] AND micheli[tiab]) OR (struebing[tiab] OR strubing[tiab])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2013/11/01"[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])
	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, et al.** Diagnosis and management of PNH: review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol* 2018;101(6):737-749.
2. **Martí-Carvajal A, Anand V, Cardona A, Solà I.** Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(10):Cd010340. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010340.pub2>.