

Ravulizumab

Beschluss vom: 6. Februar 2020
In Kraft getreten am: 6. Februar 2020
BAnz AT 16.03.2020 B1

gültig bis: unbefristet

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 \geq 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

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

Studie 301: 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
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] ⁱ ; 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 (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
Abbruch wegen UEs					
	125	0 (0)	121	0 (0)	-
Meningokokken-Infektionen					
	125	0 (0)	121	0 (0)	-
<p>a) Berechnung des IQWiG, 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode)</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>d) Beide Ereignisse waren tiefe Venenthrombosen.</p> <p>e) mesenteriale Venenthrombose</p> <p>f) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten zu Woche 26</p> <p>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</p>					

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 Studiervisite, sowie Interaktion von Studiervisite 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

∅: 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)	-
<p>a) eigene Berechnung 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode)</p> <p>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</p> <p>c) Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten zu Woche 26</p> <p>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.</p>					

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 Studienvsite, sowie Interaktion von Studienvsite 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.

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 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	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

∅: 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 \geq 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-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	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	71 €	1	6	426 €

	Antikörpern				
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	22 - 30	1562-2130€