

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	47
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität zum Ende der PEP aus RCT (FAS) mit Ravulizumab.....	16
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität bis zum Ende der PEP (Woche 26) aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab	39
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	50
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	50
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	51
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	52

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti drug antibody, gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30
EP	Extensionsphase
FcRn	endosomaler neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LDH-N	Normalisierung des LDH-Spiegels
MAVE	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse
mg	Milligramm
OR	Odds Ratio
PEP	Primäre Evaluationsphase
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risikomanagement-Plan
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Germany GmbH
Anschrift:	Landsberger Straße 300, 80687 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Antje Emmermann
Position:	Market Access Lead
Adresse:	Landsberger Straße 300, 80687 München
Telefon:	+49 151 24506349
Fax:	+49 89 51 51 87 21
E-Mail:	Antje.Emmermann@alexion.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Europe SAS
Anschrift:	103-105, Rue Anatole France 92300 Levallois-Perret France

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ravulizumab
Handelsname:	Ultomiris®
ATC-Code:	L04AA43

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Ravulizumab bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert die enzymatische Spaltung und Aktivierung von C5 durch C5-Konvertasen. Die chronische Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse von PNH-Zellen kann somit verhindert werden. Indem bei Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab die Bindungsaffinität für den endosomalen neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) sowie die Bindungseigenschaft an C5 pH-abhängig verbessert wurde, dissoziiert der Antigen-Antikörper-Komplex (hier: C5-Ravulizumab-Komplex) im angesäuerten Endosom. Nur C5 wird abgebaut, während Ravulizumab zurück in den Blutkreislauf gelangt. Recyceltes Ravulizumab bleibt somit verfügbar und kann erneut freies C5 binden.

Ravulizumab wird intravenös als Infusionslösung verabreicht. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit des Körpergewichts und beginnt mit einer einmaligen Initialdosis (≥ 40 kg bis < 60 kg: 2.400 mg, ≥ 60 kg bis < 100 kg: 2.700 mg, ≥ 100 kg: 3.000 mg) und wird als Erhaltungsdosis (≥ 40 kg bis < 60 kg: 3.000 mg, ≥ 60 kg bis < 100 kg: 3.300 mg, ≥ 100 kg: 3.600 mg) fortgeführt. Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ravulizumab beträgt $49,7 \pm 8,9$ Tage und ist somit im Vergleich zu Eculizumab ($11,3 \pm 3,4$ Tage) deutlich verlängert. Dadurch ist eine intravenöse Gabe von Ravulizumab alle 8 Wochen (statt alle 2 Wochen bei einer Therapie mit Eculizumab) möglich. Durch die verlängerte Halbwertszeit sowie die körperrgewichtabhängige Dosierung

kann Ravulizumab außerdem – im Gegensatz zu Eculizumab – nachweislich eine vollständige C5-Inhibition über längere Dosierungsintervalle hinweg gewährleisten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none"> • 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). 	02.07.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Eculizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 22. Februar 2019 hat in der Geschäftsstelle des G-BA ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-223) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris[®]) stattgefunden. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit PNH Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Neben Ravulizumab ist derzeit der Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris[®], Alexion Europe SAS, Frankreich) die einzige andere in Deutschland zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im Anwendungsgebiet PNH. Auch die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen als Standardtherapie zur Behandlung aller symptomatischer hämolytischer Patienten, insbesondere bei Komplikationen wie hämolysebedingtem Transfusionsbedarf, nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiierter Nierensuffizienz, abdominalen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen. Damit ist Eculizumab als Standardtherapie zur Behandlung von PNH in der deutschen Versorgungslandschaft etabliert.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet PNH nicht in Betracht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen bislang zudem keine Beschlüsse des G-BA vor.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf den randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 der Phase 3 sowie den offenen Dosis-Eskalationsstudien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2. Tabelle 1-8 gibt einen Überblick über alle im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte und deren Operationalisierung aus den randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) der Phase 3 und den zwei weiteren Studien der Phasen 1b und 2 mit Ravulizumab. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität aus den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 1-9 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210- PNH-301	ALXN1210- PNH-302	ALXN1210- PNH-103	ALXN1210- PNH-201	
Mortalität	–		–	–	–	–	
	Hämolyse	Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels	X ²	X ¹	X ¹	X ¹	
		Patientenanteil mit LDH-N (\leq 1-fach ULN)	X ¹	X*	X	X	
		Patientenanteil mit LDH \leq 1,5-fach ULN	–	–	X	X	
		Zeit bis LDH-N	X*	–	–	–	
	Durchbruchhämolyse	Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse	X ²	X ²	–	–	
	Transfusionsvermeidung	Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X ¹	X ²	X ^E	X ^E	
		Anzahl transfundierter EK-Einheiten	X*	X*	X	X	
	Morbidität	Klinische Manifestationen der PNH	Veränderung klinischer Manifestationen, vom Patienten berichtet (PNH-Symptomfragebogen)	X ^E	X ^E	–	–
			Veränderung klinischer Manifestationen, Einschätzung durch den Prüfarzt	X*	X*	X ²	X ²
		Fatigue	FACIT-Fatigue-Skala	X ²	X ²	X ^E	X ^E
Hämoglobin-Stabilisierung		Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung (kein Absinken um \geq 2 g/dL relativ zur Baseline, Transfusionsvermeidung)	X ²	X ²	–	–	
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse		Inzidenz von MAVE	X*	X*	X ^E	X ^E	
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	X*	X*	X ^E	X ^E	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210- PNH-301	ALXN1210- PNH-302	ALXN1210- PNH-103	ALXN1210- PNH-201
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	X	X	X
X ¹ : (Co-)Primärer Endpunkt		X*: Weiterer sekundärer Endpunkt	X: Endpunkt wurde erhoben			
X ² : Wichtiger sekundärer Endpunkt		X ^E : Explorativer Endpunkt				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität zum Ende der PEP aus RCT (FAS) mit Ravulizumab

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens	
Morbidität							
Hämolyse							
LDH-N							
ALXN1210-PNH-301	Adj. Prävalenz = 0,536 95 %-KI = [0,459; 0,612]	Adj. Prävalenz = 0,494 95 %-KI = [0,417; 0,570]	OR = 1,187 95 %-KI = [0,796; 1,769]	0,39	Ja	Nicht quantifizierbar	
ALXN1210-PNH-302	Adj. Prävalenz = 0,608 95 %-KI = [0,508; 0,700]	Adj. Prävalenz = 0,568 95 %-KI = [0,467; 0,664]	OR = 1,179 95 %-KI = [0,737; 1,887]	–	–		
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline							
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –76,84 SEM = 1,582 95 %-KI = [–79,96; –73,73]	LS-Mittelwert = –76,02 SEM = 1,617 95 %-KI = [–79,20; –72,83]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,83 SEM = 2,227 95 %-KI = [–5,21; 3,56]	20	Ja		
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –0,82 SEM = 3,033 95 %-KI = [–7,75; 6,11]	LS-Mittelwert = 8,39 SEM = 3,041 95 %-KI = [1,47; 15,32]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –9,21 SEM = 4,112 95 %-KI = [–18,84; 0,42] p = 0,0583 ^b	15	Ja		
Durchbruchhämolyse							
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse							
ALXN1210-PNH-301	4,0 % 95 %-KI = [0,56; 7,44]	10,7 % 95 %-KI = [5,23; 16,26]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –6,7 % 95 %-KI = [–14,21; 0,18] p = 0,0558 ^b	20	Ja	Nicht quantifizierbar	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens	
ALXN1210-PNH-302	0,0 % 95 %-KI = [0,00; 3,73]	5,1 % 95 %-KI = [1,68; 11,51]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –5,1 % 95 %-KI = [–18,99; 8,89]	20	Ja		
Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahren							
ALXN1210-PNH-301	6,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahren 95 %-KI = [2,17; 21,46]	21,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahren 95 %-KI = [8,91; 51,74]	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) = 0,32 95 %-KI = [0,11; 0,92] p = 0,0337	–	–		
ALXN1210-PNH-302	0,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahren 95 %-KI = [0,00; –]	19,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahren 95 %-KI = [7,21; 54,91]	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) = 0,0	–	–		
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse (beliebige Ursache)							
ALXN1210-PNH-301	–	–	Hazard Ratio = 0,355 95 %-KI = [0,126; 0,995] p = 0,0489	–	–		
ALXN1210-PNH-302	–	–	Hazard Ratio = 0,0	–	–		
Transfusionsvermeidung							
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung							
ALXN1210-PNH-301	73,6 % 95 %-KI = [65,87; 81,33]	66,1 % 95 %-KI = [57,68; 74,55]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 6,8 % 95 %-KI = [–4,66; 18,14]	–20	Ja	Nicht quantifizierbar	
ALXN1210-PNH-302	87,6 % 95 %-KI = [81,08; 94,18]	82,7 % 95 %-KI = [75,16; 90,15]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 5,5 % 95 %-KI = [–4,27; 15,68]	–20	Ja		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 1,25 SEM = 0,324 95 %-KI = [0,62; 1,89]	LS-Mittelwert = 1,82 SEM = 0,329 95 %-KI = [1,17; 2,47]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -0,57 SEM = 0,462 95 %-KI = [-1,48; 0,34]	-	-	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 0,43 SEM = 0,158 95 %-KI = [0,12; 0,74]	LS-Mittelwert = 0,46 SEM = 0,157 95 %-KI = [0,15; 0,77]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -0,04 SEM = 0,223 95 %-KI = [-0,48; 0,40]	-	-	
Klinische Manifestationen der PNH						
PNH-Symptomfragebogen: Anteil der Patienten mit Symptom ^c						
<i>Brustschmerzen</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,092 95 %-KI = [0,050; 0,136]	Adj. Patientenanteil = 0,108 95 %-KI = [0,061; 0,185]	OR = 0,830 95 %-KI = [0,344; 1,999]	-	-	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	-	-	-	-	-	
<i>Kopfschmerzen</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,197 95 %-KI = [0,133; 0,282]	Adj. Patientenanteil = 0,188 95 %-KI = [0,124; 0,273]	OR = 1,060 95 %-KI = [0,564; 1,992]	-	-	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,288 95 %-KI = [0,194; 0,404]	Adj. Patientenanteil = 0,269 95 %-KI = [0,179; 0,382]	OR = 1,100 95 %-KI = [0,526; 2,299]	-	-	
<i>Abdominelle Schmerzen</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,115 95 %-KI = [0,067; 0,191]	Adj. Patientenanteil = 0,085 95 %-KI = [0,044; 0,156]	OR = 1,403 95 %-KI = [0,578; 3,408]	-	-	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-	Adj. Patientenanteil = 0,164	Adj. Patientenanteil = 0,161	OR = 1,028	-	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
PNH-302	95 %-KI = [0,084; 0,297]	95 %-KI = [0,082; 0,290]	95 %-KI = [0,360; 2,934]			
<i>Kurzatmigkeit (Dyspnoe)</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,235 95 %-KI = [0,163; 0,327]	Adj. Patientenanteil = 0,221 95 %-KI = [0,150; 0,313]	OR = 1,083 95 %-KI = [0,608; 1,931]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,221 95 %-KI = [0,137; 0,336]	Adj. Patientenanteil = 0,357 95 %-KI = [0,247; 0,484]	OR = 0,511 95 %-KI = [0,238; 1,101]	–	–	
<i>Verwirrtheit</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,082 95 %-KI = [0,041; 0,160]	Adj. Patientenanteil = 0,098 95 %-KI = [0,049; 0,185]	OR = 0,828 95 %-KI = [0,314; 2,182]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,168 95 %-KI = [0,072; 0,344]	Adj. Patientenanteil = 0,200 95 %-KI = [0,096; 0,372]	OR = 0,805 95 %-KI = [0,225; 2,880]	–	–	
<i>Gelbverfärbung der Augen</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,220 95 %-KI = [0,147; 0,315]	Adj. Patientenanteil = 0,073 95 %-KI = [0,038; 0,136]	OR = 3,550 95 %-KI = [1,647; 7,652]	–	–	Geringerer Nutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,286 95 %-KI = [0,151; 0,475]	Adj. Patientenanteil = 0,140 95 %-KI = [0,062; 0,287]	OR = 2,462 95 %-KI = [0,738; 8,212]	–	–	
<i>Verfärbung des Urins</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,167 95 %-KI = [0,107; 0,251]	Adj. Patientenanteil = 0,167 95 %-KI = [0,107; 0,251]	OR = 0,996 95 %-KI = [0,529; 1,872]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,198 95 %-KI = [0,109; 0,334]	Adj. Patientenanteil = 0,207 95 %-KI = [0,115; 0,345]	OR = 0,944 95 %-KI = [0,371; 2,402]	–	–	
<i>Fatigue</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,187 95 %-KI = [0,111; 0,296]	Adj. Patientenanteil = 0,239 95 %-KI = [0,149; 0,362]	OR = 0,729 95 %-KI = [0,421; 1,260]	–	–	Nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,475 95 %-KI = [0,351; 0,602]	Adj. Patientenanteil = 0,505 95 %-KI = [0,374; 0,635]	OR = 0,887 95 %-KI = [0,430; 1,829]	–	–	
Einschätzung durch den Prüfarzt: Anteil der Patienten mit Symptom ^d						
<i>Dyspnoe</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,145 95 %-KI = [0,090; 0,226]	Adj. Patientenanteil = 0,148 95 %-KI = [0,091; 0,233]	OR = 0,972 95 %-KI = [0,454; 2,081]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,158 95 %-KI = [0,067; 0,330]	Adj. Patientenanteil = 0,403 95 %-KI = [0,240; 0,589]	OR = 0,279 95 %-KI = [0,088; 0,887]	–	–	
<i>Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,075 95 %-KI = [0,039; 0,140]	Adj. Patientenanteil = 0,076 95 %-KI = [0,039; 0,143]	OR = 0,992 95 %-KI = [0,417; 2,358]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	–	–	–	–	–	
<i>Fatigue</i>						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,226 95 %-KI = [0,156; 0,315]	Adj. Patientenanteil = 0,240 95 %-KI = [0,166; 0,332]	OR = 0,925 95 %-KI = [0,522; 1,642]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,562 95 %-KI = [0,438; 0,679]	Adj. Patientenanteil = 0,404 95 %-KI = [0,294; 0,526]	OR = 1,888 95 %-KI = [0,937; 3,801]	–	–	
Fatigue						
Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert ^e						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 7,07 SEM = 0,773 95 %-KI = [5,55; 8,60]	LS-Mittelwert = 6,40 SEM = 0,789 95 %-KI = [4,85; 7,96]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,67 SEM = 0,955 95 %-KI = [–1,21; 2,55]	–5	Ja	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 2,01 SEM = 0,697 95 %-KI = [0,64; 3,39]	LS-Mittelwert = 0,54 SEM = 0,704 95 %-KI = [-0,84; 1,93]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,47 SEM = 0,853 95 %-KI = [-0,21; 3,15]	-3	Ja		
Anteil an Respondern im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert ^f							
ALXN1210-PNH-301	61,6 % 95 %-KI = [53,07; 70,13]	58,7 % 95 %-KI = [50,85; 68,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,2 % 95 %-KI = [-9,93; 14,27]	–	–		
ALXN1210-PNH-302	37,1 % 95 %-KI = [27,82; 47,18]	33,7 % 95 %-KI = [25,16; 44,31]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,6 % 95 %-KI = [-10,83; 15,97]	–	–		
Hämoglobin-Stabilisierung							
Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung						Kein Zusatznutzen	
ALXN1210-PNH-301	68,0 % 95 %-KI = [59,82; 76,18]	64,5 % 95 %-KI = [55,93; 72,99]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,9 % 95 %-KI = [-8,80; 14,64]	-20	Ja		
ALXN1210-PNH-302	76,3 % 95 %-KI = [67,82; 84,75]	75,5 % 95 %-KI = [67,00; 84,02]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,4 % 95 %-KI = [-10,41; 13,31]	-20	Ja		
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse							
Patienten mit MAVE, n (%)						Kein Zusatznutzen	
ALXN1210-PNH-301	2 (1,6)	1 (0,8)	–	–	–		
ALXN1210-PNH-302	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–		
Lebensqualität							

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität</i>							
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g							
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 12,91 SEM = 1,639 95 %-KI = [9,68; 16,14]	LS-Mittelwert = 12,84 SEM = 1,665 95 %-KI = [9,56; 16,12]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,07 SEM = 2,224 95 %-KI = [-4,31; 4,45]	–	–	Nicht quantifizierbar	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 1,79 SEM = 1,705 95 %-KI = [-1,57; 5,15]	LS-Mittelwert = -2,73 SEM = 1,716 95 %-KI = [-6,11; 0,65]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,52 SEM = 2,205 95 %-KI = [0,17; 8,87]	–	–		
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30 ^{g, h}							
ALXN1210-PNH-301	51,2 % 95 %-KI = [42,82; 60,41]	45,5 % 95 %-KI = [37,61; 55,61]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,8 % 95 %-KI = [-7,70; 17,13]	–	–		
ALXN1210-PNH-302	18,6 % 95 %-KI = [11,07; 26,83]	14,3 % 95 %-KI = [7,61; 21,86]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,2 % 95 %-KI = [-6,61; 14,95]	–	–		
<i>Körperliche Funktion</i>							
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g							
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 13,46 SEM = 1,193 95 %-KI = [11,11; 15,81]	LS-Mittelwert = 11,39 SEM = 1,210 95 %-KI = [9,01; 13,78]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,07 SEM = 1,604 95 %-KI = [-1,09; 5,23]	–	–	Nicht quantifizierbar	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 4,02	LS-Mittelwert = 1,78	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,24	–	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
	SEM = 0,987 95 %-KI = [2,08; 5,97]	SEM = 0,999 95 %-KI = [-0,19; 3,75]	SEM = 1,186 95 %-KI = [-0,10; 4,58]			
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30 ^{g, h}						
ALXN1210-PNH-301	48,0 % 95 %-KI = [39,24; 56,76]	43,8 % 95 %-KI = [35,61; 53,47]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 3,7 % 95 %-KI = [-8,68; 16,00]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	21,6 % 95 %-KI = [13,61; 30,14]	12,2 % 95 %-KI = [6,02; 19,51]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,1 % 95 %-KI = [-1,87; 19,74]	–	–	
<i>Rollenfunktion</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 17,52 SEM = 1,629 95 %-KI = [14,31; 20,73]	LS-Mittelwert = 16,27 SEM = 1,655 95 %-KI = [13,01; 19,53]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,25 SEM = 2,195 95 %-KI = [-3,08; 5,57]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 5,10 SEM = 1,892 95 %-KI = [1,37; 8,83]	LS-Mittelwert = 0,69 SEM = 1,916 95 %-KI = [-3,09; 4,46]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,41 SEM = 2,413 95 %-KI = [-0,35; 9,17]	–	–	
<i>Emotionale Funktion</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 16,24 SEM = 1,375 95 %-KI = [13,53; 18,94]	LS-Mittelwert = 13,54 SEM = 1,397 95 %-KI = [10,78; 16,29]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,70 SEM = 1,859 95 %-KI = [-0,96; 6,36]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-	LS-Mittelwert = 3,83	LS-Mittelwert = 4,19	Differenz Ravulizumab –	–	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht- Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
PNH-302	SEM = 1,653 95 %-KI = [0,57; 7,09]	SEM = 1,658 95 %-KI = [0,92; 7,45]	Eculizumab = -0,35 SEM = 2,035 95 %-KI = [-4,37; 3,66]			
<i>Kognitive Funktion</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^b						Kein Zusatznutzen
ALXN1210- PNH-301	LS-Mittelwert = 10,28 SEM = 1,433 95 %-KI = [7,45; 13,10]	LS-Mittelwert = 11,67 SEM = 1,459 95 %-KI = [8,79; 14,54]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -1,39 SEM = 1,942 95 %-KI = [-5,22; 2,44]	-	-	
ALXN1210- PNH-302	LS-Mittelwert = 3,55 SEM = 1,545 95 %-KI = [0,50; 6,59]	LS-Mittelwert = 1,20 SEM = 1,553 95 %-KI = [-1,86; 4,26]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,34 SEM = 1,844 95 %-KI = [-1,29; 5,98]	-	-	
<i>Soziale Funktion</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^b						Kein Zusatznutzen
ALXN1210- PNH-301	LS-Mittelwert = 15,38 SEM = 1,694 95 %-KI = [12,04; 18,71]	LS-Mittelwert = 11,49 SEM = 1,723 95 %-KI = [8,10; 14,89]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 3,88 SEM = 2,300 95 %-KI = [-0,65; 8,41]	-	-	
ALXN1210- PNH-302	LS-Mittelwert = 8,29 SEM = 1,708 95 %-KI = [4,92; 11,65]	LS-Mittelwert = 8,70 SEM = 1,720 95 %-KI = [5,31; 12,09]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -0,41 SEM = 2,131 95 %-KI = [-4,62; 3,79]	-	-	
<i>Fatigue</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^b						Nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -19,65 SEM = 1,794 95 %-KI = [-23,18; -16,12]	LS-Mittelwert = -18,62 SEM = 1,821 95 %-KI = [-22,21; -15,03]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -1,03 SEM = 2,429 95 %-KI = [-5,82; 3,75]	–	–	quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = -5,41 SEM = 1,780 95 %-KI = [-8,92; -1,91]	LS-Mittelwert = -0,67 SEM = 1,799 95 %-KI = [-4,22; 2,87]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -4,74 SEM = 2,192 95 %-KI = [-9,07; -0,42]	–	–	
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30 ^{g, h}						
ALXN1210-PNH-301	73,6 % 95 %-KI = [65,87; 81,33]	63,6 % 95 %-KI = [56,12; 73,29]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,1 % 95 %-KI = [-2,51; 20,46]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	42,3 % 95 %-KI = [32,81; 52,60]	31,6 % 95 %-KI = [23,47; 42,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,6 % 95 %-KI = [-4,10; 22,88]	–	–	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -5,18 SEM = 0,767 95 %-KI = [-6,69; -3,67]	LS-Mittelwert = -4,12 SEM = 0,781 95 %-KI = [-5,65; -2,58]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -1,06 SEM = 1,057 95 %-KI = [-3,15; 1,02]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 0,50 SEM = 1,026 95 %-KI = [-1,52; 2,53]	LS-Mittelwert = 0,65 SEM = 1,038 95 %-KI = [-1,40; 2,70]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -0,15 SEM = 1,399 95 %-KI = [-2,91; 2,61]	–	–	
<i>Schmerzen</i>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -10,00 SEM = 1,479 95 %-KI = [-12,91; -7,09]	LS-Mittelwert = -8,24 SEM = 1,505 95 %-KI = [-11,21; -5,28]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -1,76 SEM = 2,002 95 %-KI = [-5,70; 2,18]	-	-	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = -0,37 SEM = 1,761 95 %-KI = [-3,84; 3,10]	LS-Mittelwert = 1,19 SEM = 1,775 95 %-KI = [-2,31; 4,68]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -1,56 SEM = 2,256 95 %-KI = [-6,01; 2,89]	-	-	
<i>Dyspnoe</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -14,75 SEM = 1,784 95 %-KI = [-18,26; -11,23]	LS-Mittelwert = -16,06 SEM = 1,814 95 %-KI = [-19,63; -12,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,31 SEM = 2,430 95 %-KI = [-3,48; 6,10]	-	-	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = -2,19 SEM = 2,059 95 %-KI = [-6,25; 1,86]	LS-Mittelwert = 1,30 SEM = 2,091 95 %-KI = [-2,82; 5,42]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -3,50 SEM = 2,617 95 %-KI = [-8,66; 1,66]	-	-	
<i>Schlaflosigkeit</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -12,27 SEM = 1,867 95 %-KI = [-15,95; -8,60]	LS-Mittelwert = -12,81 SEM = 1,899 95 %-KI = [-16,55; -9,07]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,54 SEM = 2,528 95 %-KI = [-4,44; 5,52]	-	-	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-	LS-Mittelwert = -5,86	LS-Mittelwert = -1,04	Differenz Ravulizumab –	-	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
PNH-302	SEM = 2,051 95 %-KI = [-9,90; -1,82]	SEM = 2,073 95 %-KI = [-5,12; 3,05]	Eculizumab = -4,82 SEM = 2,565 95 %-KI = [-9,88; 0,24]			
<i>Appetitverlust</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^b						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -8,69 SEM = 1,512 95 %-KI = [-11,67; -5,71]	LS-Mittelwert = -6,94 SEM = 1,544 95 %-KI = [-9,98; -3,89]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -1,76 SEM = 2,089 95 %-KI = [-5,87; 2,36]	-	-	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = -1,45 SEM = 1,757 95 %-KI = [-4,91; 2,01]	LS-Mittelwert = 1,07 SEM = 1,774 95 %-KI = [-2,42; 4,57]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -2,52 SEM = 2,200 95 %-KI = [-6,86; 1,82]	-	-	
<i>Verstopfung</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^b						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -3,90 SEM = 1,310 95 %-KI = [-6,48; -1,32]	LS-Mittelwert = -5,07 SEM = 1,342 95 %-KI = [-7,71; -2,43]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,17 SEM = 1,810 95 %-KI = [-2,40; 4,74]	-	-	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = -0,65 SEM = 1,721 95 %-KI = [-4,04; 2,74]	LS-Mittelwert = -3,24 SEM = 1,740 95 %-KI = [-6,66; 0,19]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,59 SEM = 2,173 95 %-KI = [-1,70; 6,87]	-	-	
<i>Diarrhö</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^b						Kein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -5,47 SEM = 1,266 95 %-KI = [-7,96; -2,97]	LS-Mittelwert = -3,02 SEM = 1,289 95 %-KI = [-5,55; -0,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -2,45 SEM = 1,733 95 %-KI = [-5,86; 0,97]	–	–	Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = -3,15 SEM = 1,255 95 %-KI = [-5,62; -0,67]	LS-Mittelwert = -3,15 SEM = 1,262 95 %-KI = [-5,64; -0,66]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,01 SEM = 1,571 95 %-KI = [-3,09; 3,10]	–	–	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30 ^g						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = -13,32 SEM = 1,872 95 %-KI = [-17,01; -9,63]	LS-Mittelwert = -12,79 SEM = 1,908 95 %-KI = [-16,54; -9,03]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -0,53 SEM = 2,536 95 %-KI = [-5,53; 4,46]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = -3,65 SEM = 1,636 95 %-KI = [-6,88; -0,43]	LS-Mittelwert = -2,18 SEM = 1,637 95 %-KI = [-5,40; 1,05]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -1,48 SEM = 2,006 95 %-KI = [-5,44; 2,48]	–	–	
Für die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind die Ergebnisse für Tag 183 dargestellt.						
a: Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde nach einer hierarchischen Closed-Testing-Prozedur für die (co-)primären und wichtigen sekundären Endpunkte getestet.						
b: Geschätzter p-Wert für Überlegenheit von Ravulizumab. Falls für alle wichtigen sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert wurde, wurde die Überlegenheit von Ravulizumab unter Anwendung einer Closed-Testing-Prozedur mit einer a priori definierten Reihenfolge und einem zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.						
c: Anhand des PNH-Symptomfragebogens berichteten die Patienten das Vorhandensein der folgenden Symptome: Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Schluckbeschwerden, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue, erektile Dysfunktion. Die logistische Regression zur Schätzung des adjustierten Patientenanteils pro Behandlungsgruppe sowie die Berechnung des OR konnte nur für Symptome vorgenommen werden, die von mindestens 20 Patienten berichtet wurden.						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht- Unterlegenheit von Ravulizumab ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>d: Der Prüfarzt schätzte das Vorhandensein der folgenden Symptome ein: Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie, Fatigue, erektile Dysfunktion. Die logistische Regression zur Schätzung des adjustierten Patientenanteils pro Behandlungsgruppe sowie die Berechnung des OR konnte nur für Symptome vorgenommen werden, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.</p> <p>e: Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine Verbesserung der Fatigue anzeigen.</p> <p>f: Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvsiste eine Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.</p> <p>g: Jede Skala hat eine Spanne von 0 – 100 Punkte. Für die Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigt ein hoher Wert einen hohen Funktionsgrad an. Für Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzieller Schwierigkeiten) stehen hohe Werte für einen hohen Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit.</p> <p>h: Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvsiste eine Verbesserung der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.</p>						

Ergebnisse zu Mortalität

Die Mortalität wurde in den im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien nicht als Endpunkt untersucht, da PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab eine ähnliche Lebenserwartung wie Gleichaltrige gleichen Geschlechts der durchschnittlichen Bevölkerung haben. Während der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphasen (bzw. primären Evaluationsphase, PEP) der beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind keine Todesfälle aufgetreten. Während der Extensionsphase (EP) verstarb ein Patient der Studie ALXN1210-PNH-301 an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde. In den beiden Studien der Phase 1b und 2 ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 wurden in der Behandlungsphase jeweils keine Todesfälle dokumentiert.

Ergebnisse zu Morbidität

Hämolyse

Sowohl für den Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des LDH-Spiegels (LDH-N) als auch für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurde in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert.

Der Anteil der Patienten mit LDH-N war in der PEP der beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zu fast allen Studienvisiten unter der Behandlung mit Ravulizumab größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Damit zeigte sich im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit LDH-N eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von LDH-N der beiden Behandlungsgruppen lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei 1,187 (95 %-KI = [0,796; 1,769]). Damit hatten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 19 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 ergab sich eine OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen von 1,179 (95 %-KI = [0,737; 1,887]). Damit hatten auch die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 18 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die weiterhin eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten (siehe Tabelle 1-9).

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war bei der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation zu allen Studienvisiten und im Studienverlauf in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline eine prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels und damit eine Verbesserung der Hämolyse zu beobachten. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline keine wesentlichen Veränderungen des LDH-Spiegels im Studienverlauf. Jedoch waren unter der fortgeführten Behandlung mit Eculizumab tendenziell häufiger Anstiege des LDH-Spiegels zu beobachten als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Am Ende der PEP lag die Differenz zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsarmen für die mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei -0,8 % und in der Studie ALXN1210-PNH-302 bei -9,2 %, jeweils zugunsten von Ravulizumab (siehe Tabelle 1-9).

Auch die durchgehende 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab war im Hinblick auf das Erreichen einer LDH-N in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 der initialen Behandlung mit Eculizumab mit anschließender Umstellung auf Ravulizumab numerisch überlegen. In der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigte sich eine geringfügige numerische Überlegenheit auch bei der prozentualen Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war die prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 365 in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls eine rapide Verbesserung des LDH-Spiegels. Am Ende der Behandlungsphase hatten 61,5 % bzw. 57,7 % der Patienten LDH-N erreicht. Eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels von $\leq 1,5$ -fach ULN wurde sogar bei 92,3 % bzw. 88,5 % der Patienten erzielt. Des Weiteren war zu allen Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels im Vergleich zur Baseline und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten ($p \leq 0,0313$).

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt Hämolyse ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab ableiten.

Durchbruchhämolyse

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab der Anteil der Patienten, die trotz der Behandlung mit dem Komplementinhibitor eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse erlebten, um 6,7 % geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab (Differenz Ravulizumab – Eculizumab = -6,7 %, 95 %-KI = [-14,21; 0,18]). Damit war die Häufigkeit einer Durchbruchhämolyse in der Ravulizumab-Gruppe um mehr als das 2-fache geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Diese deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spiegelte sich in einem statistischen Trend wider ($p = 0,0558$). In einer post-hoc durchgeführten Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab auch statistisch signifikant überlegen gegenüber der Behandlung mit Eculizumab ($p = 0,0337$) (siehe Tabelle 1-9). Zudem traten unter der Behandlung mit Eculizumab wiederholt Durchbruchhämolysen auf, während es sich in der Ravulizumab-Gruppe um einmalige Ereignisse handelte. 46,7 % der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse, die unter der Behandlung mit Eculizumab auftraten, waren auf eine suboptimale C5-Inhibition zurückzuführen. In der Ravulizumab-Gruppe traten Durchbruchhämolysen jedoch ausschließlich aufgrund von transienten Ereignissen wie Infektionen auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-302. Dort traten in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auf. In der Eculizumab-Gruppe erlitten jedoch 5,1 % der Patienten Durchbruchhämolysen (Differenz Ravulizumab – Eculizumab = $-5,1$ %, 95 %-KI = $[-18,99; 8,89]$). Die post-hoc durchgeführte Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre bestätigte diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab (siehe Tabelle 1-9). Bei einem Patienten führte das wiederholte Auftreten von Durchbruchhämolysen unter Eculizumab sogar zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war bei 57,1 % der unter der Behandlung mit Eculizumab aufgetretenen Ereignisse einer Durchbruchhämolyse eine suboptimale C5-Inhibition der Grund für das Auftreten der Durchbruchhämolyse. Somit war auch bei Patienten, die vor Studienbeginn mit Eculizumab behandelt worden waren, eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf das Auftreten einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse zu verzeichnen.

Zusätzlich konnte in beiden randomisierten Studien im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Außerdem zeigten sich im Hinblick auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab. So traten in der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab bei 95,2 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP keine Durchbruchhämolysen auf, während von den Patienten, die erst während der EP Ravulizumab erhalten hatten, nur 88,2 % in beiden Phasen keine Durchbruchhämolyse erlitten.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Durchbruchhämolyse in der Zusammenschau der Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Transfusionsvermeidung

In der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der PEP bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab 6,8 % (95 %-KI = $[-4,66; 18,14]$) mehr Patienten Transfusionsvermeidung. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 5,5 % (95 %-KI = $[-4,27; 15,68]$) mehr Patienten Transfusionsvermeidung als unter der fortgeführten Behandlung mit Eculizumab. Damit war im Hinblick auf das Erreichen von Transfusionsvermeidung in beiden Studien eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zu verzeichnen (siehe Tabelle 1-9). Zudem wurde in beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab für den prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung demonstriert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Hinblick auf die durchschnittlich pro transfundiertem Patienten verabreichte Anzahl an EK-Einheiten wurden in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (PEP) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (siehe Tabelle 1-9). Jedoch wurden in der Studie ALXN1210-PNH-301 in der Ravulizumab-Gruppe insgesamt etwa ein Viertel weniger Transfusionen verabreicht als in der Eculizumab-Gruppe. Folglich war die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten unter der Behandlung mit Ravulizumab um nahezu ein Drittel geringer als unter Eculizumab.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten bis Woche 52 58,0 % der Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, Transfusionsvermeidung. Unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab blieben mit 66,9 % der Patienten jedoch deutlich mehr Patienten transfusionsfrei. In der EP der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten bis Woche 52 unter der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung 2,4 % mehr Patienten Transfusionsvermeidung als bei den Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden.

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 zeigten sich positive Effekte der Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Erreichen von Transfusionsvermeidung. In der Studie ALXN1210-PNH-103 konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 60 % der Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn mindestens eine Transfusion benötigt hatten, eine Transfusionsvermeidung erzielt werden. Lediglich 2 Patienten (15,4 %) benötigten im Studienverlauf unter der Behandlung mit Ravulizumab eine bzw. zwei Transfusionen. In der Studie ALXN1210-PNH-201 erreichten 42,9 % der Patienten mit Transfusionsbedarf im Jahr vor Studienbeginn unter der Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung und nur 5 der insgesamt 26 Patienten (19,2 %) benötigten im Behandlungsverlauf Transfusionen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsvermeidung liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Klinische Manifestationen der PNH***Von den Patienten berichtete Symptomatik (PNH-Symptomfragebogen)***

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 traten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab weniger häufig Brustschmerzen auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Brustschmerzen der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,830 (95 %-KI = [0,344; 1,999]). Eine ähnliche geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich beim Vorhandensein von Verwirrtheit. Hier lag die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz der beiden Behandlungsgruppen bei 0,828 (95 %-KI = [0,314; 2,182]). Für das Vorliegen von Fatigue betrug die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz 0,729 (95 %-KI = [0,421; 1,260]). Damit war die Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Auftreten von Fatigue der Behandlung mit Eculizumab deutlich numerisch überlegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lediglich eine Gelbverfärbung der Augen wurde von den Patienten der Ravulizumab-Gruppe deutlich häufiger berichtet als in der Eculizumab-Gruppe (OR = 3,550, 95 %-KI = [1,647; 7,652]) (siehe Tabelle 1-9).

Die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 berichteten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab weniger häufig von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) als die Patienten, die weiterhin mit Eculizumab behandelt wurden. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) lag bei 0,511 (95 %-KI = [0,238; 1,101]). Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab hinsichtlich des Auftretens von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) der Behandlung mit Eculizumab deutlich numerisch überlegen. Eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich auch im Hinblick auf das Auftreten der Symptome Verwirrtheit und Fatigue. Der Vergleich der adjustierten Prävalenzen ergab für diese Symptome eine OR von 0,805 (95 %-KI = [0,225; 2,880]) bzw. 0,887 (95 %-KI = [0,430; 1,829]). Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde lediglich eine Gelbverfärbung der Augen unter der Behandlung mit Ravulizumab deutlich häufiger von den Patienten berichtet als unter der Behandlung mit Eculizumab (OR = 2,462, 95 %-KI = [0,738; 8,212]) (siehe Tabelle 1-9).

Einschätzung der Symptomatik durch den Prüfarzt

In der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz der vom Prüfarzt eingeschätzten Symptome. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 trat zum Ende der PEP laut Einschätzung durch den Prüfarzt – in Übereinstimmung mit der von den Patienten selbst berichteten Symptomatik – Dyspnoe unter der Behandlung mit Ravulizumab jedoch deutlich seltener auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Dyspnoe betrug 0,279 (95 %-KI = [0,088; 0,887]) (siehe Tabelle 1-9).

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 war unter der Behandlung eine Verbesserung der vom Prüfarzt eingeschätzten Symptomatik zu beobachten. In der Studie ALXN1210-PNH-103 war bei der Mehrheit der Patienten, bei denen die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie zur Baseline vorlagen, das jeweilige Symptom zum Ende der Studie nicht mehr vorhanden. In der Studie ALXN1210-PNH-201 waren die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie zum Ende der Studie ebenfalls bei keinem Patienten mehr vorhanden, bei denen diese Symptome zur Baseline zu beobachten gewesen waren. Auch die Symptome Dyspnoe, Fatigue und erektile Dysfunktion lagen zum Studienende bei der Mehrheit der zur Baseline davon betroffenen Patienten nicht mehr vor.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab Verbesserungen der Symptomatik beobachtet. Dabei liegt für die von den Patienten anhand des PNH-Symptomfragebogens berichteten klinischen Manifestationen der PNH, insbesondere hinsichtlich des Vorhandenseins der Symptome Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit und Fatigue, ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor. Die Ergebnisse der Einschätzung des Vorhandenseins von Dyspnoe durch den Prüfarzt unterstützen das Vorliegen eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zusätzlich.

Fatigue

Fatigue wurde in den im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien anhand der FACIT-Fatigue-Skala gemessen. Der Anteil an Respondern, d.h. der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte, lag bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 zum Ende der PEP für die Behandlung mit Ravulizumab bei 61,6 % und für die Behandlung mit Eculizumab bei 58,7 %. Die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,2 % (95 %-KI = [-9,93; 14,27]). Von den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 hatten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab 37,1 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 33,7 % der Patienten im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte erreicht. Hier wurde die Differenz zwischen den Behandlungsarmen auf 2,6 % (95 %-KI = [-10,83; 15,97]) geschätzt (siehe Tabelle 1-9). Somit war in beiden Studien hinsichtlich klinisch relevanter Verbesserungen der Fatigue die Behandlung mit Ravulizumab der Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer geschätzten mittleren Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 1,47 Punkten (95 %-KI = [-0,21; 3,15]) auch im Hinblick auf die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem wurde in Bezug auf die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert (siehe Tabelle 1-9).

An Tag 365 der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 betrug der Anteil an Respondern hinsichtlich einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte bei den Patienten, die insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, 64,5 %. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten 57,1 % der Patienten eine Response. In der Studie ALXN1210-PNH-302 lagen die Anteile an Respondern unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab bei 30,2 % bzw. 31,6 %.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls Verbesserungen der Fatigue beobachtet. So waren jeweils für alle Studienvisiten signifikante Verbesserungen der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zu verzeichnen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der FACIT-Fatigue-Skala liegt für den Endpunkt Fatigue ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor.

Hämoglobin-Stabilisierung

In der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der randomisierten Behandlungsphase bis Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab 68,0 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab 64,5 % der Patienten eine Hämoglobinstabilisierung. Die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,9 % (95 %-KI = [-8,8; 14,6]) zugunsten von Ravulizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 76,3 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 75,5 % der Patienten eine Hämoglobinstabilisierung erzielt. Dabei betrug die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen 1,4 % (95 %-KI = [-10,4; 13,3]), ebenfalls zugunsten von Ravulizumab (siehe Tabelle 1-9). Damit zeigte sich in beiden Studien eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem wurde in beiden Studien die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 61,3 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 eine Hämoglobinstabilisierung und damit 5,8 % mehr Patienten als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, in der die Patienten erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden. In der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten in der EP 67,6 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 eine Hämoglobinstabilisierung, was jedoch 1,9 % weniger Patienten als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe entsprach.

Für den Endpunkt Hämoglobinstabilisierung wird insgesamt kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

In allen im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien traten nur bei wenigen Patienten MAVE (Major Adverse Vascular Events, MAVE) auf. In der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es während der PEP bei insgesamt drei Patienten zu je einem MAVE (siehe Tabelle 1-9). Alle drei Ereignisse wurden vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden in der PEP in beiden Behandlungsarmen keine MAVE beobachtet.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE festgestellt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 trat in den ersten 6 Monaten der EP in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-103 der Phase 1b kam es bei keinem Patienten zu einem MAVE. In der ALXN1210-PNH-201 traten bei insgesamt drei Patienten MAVE auf.

Aufgrund der Seltenheit von MAVE kann für den Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet werden.

Ergebnisse zu Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Am Ende der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 betrug der Anteil an Respondern für die Subskala des EORTC QLQ-C30 *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab 51,2 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 45,5 %. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen lag bei 4,8 % (95 %-KI = [-7,70; 17,13]) zugunsten von Ravulizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten höheren Lebensqualität zur Baseline erwartungsgemäß generell geringer. Dennoch waren auch hier im Hinblick auf die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab 4,2 % (95 %-KI = [-6,61; 14,95]) mehr Patienten Responder als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch hinsichtlich der Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline ergab sich mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 4,52 Punkten (95 %-KI = [0,17; 8,87]) eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab (siehe Tabelle 1-9).

Für die Subskala *Körperliche Funktion* zeigten in der Studie ALXN1210-PNH-301 in der Ravulizumab-Gruppe 48,0 % der Patienten eine Response, während in der Eculizumab-Gruppe bei 43,8 % der Patienten eine Response beobachtet wurde. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug für diese Subskala 3,7 % (95 %-KI = [-8,68; 16,00]) zugunsten von Ravulizumab. Auch hinsichtlich der Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline wurde mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 2,07 Punkten (95 %-KI = [-1,09; 5,23]) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab beobachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer Differenz im Anteil der Responder zwischen den Behandlungsarmen von 9,1 % (95 %-KI = [-1,87; 19,74]) für die Subskala *Körperliche Funktion* eine noch deutlichere numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Für diese Studie betrug die Differenz der Skalenwerte *Körperliche Funktion* zwischen den Behandlungsarmen 2,24 Punkten (95 %-KI = [-0,10; 4,58]) zugunsten von Ravulizumab (siehe Tabelle 1-9).

Eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich auch für die Subskala *Fatigue*. In der Studie ALXN1210-PNH-301 waren bei diesem Symptom unter der Behandlung mit Ravulizumab 73,6 % der Patienten Responder, während der Anteil der Responder unter der Behandlung mit Eculizumab 63,6 % betrug. Die Differenz im Anteil der Responder zwischen den Behandlungsarmen lag bei 9,1 % (95 %-KI = [-2,51; 20,46]). Auch für die Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline wurde mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von -1,03 Punkten (95 %-KI = [-5,82; 3,75]) unter der Ravulizumab-Behandlung eine geringfügig stärkere Verbesserung der *Fatigue* beobachtet als unter Eculizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer Differenz im Anteil der Responder für *Fatigue* zwischen den Behandlungsarmen von 9,6 % (95 %-KI = [-4,10; 22,88]) ebenfalls eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Für die Veränderung des Skalenwertes *Fatigue* relativ zur Baseline betrug die Differenz zwischen den Behandlungsarmen -4,74 Punkte (95 %-KI = [-9,07; -0,42]), was ebenfalls

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab anzeigt (siehe Tabelle 1-9).

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 betrug der Anteil der Responder für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* an Tag 365 unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 50,8 %, während von den Patienten, die erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, 39,5 % eine Response zeigten. Für die Subskala *Körperliche Funktion* waren 46,0 % der Patienten mit durchgehender Ravulizumab-Behandlung und 38,7 % der Patienten mit Umstellung auf eine Behandlung mit Ravulizumab Responder. Hinsichtlich des Symptoms *Fatigue* lag der Anteil der Responder unter der 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung bei 64,5 % und bei Umstellung auf die Ravulizumab-Behandlung bei 38,7 %. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigten sich bei den Ergebnissen der Responder-Analysen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Funktionsniveaus sowie der Symptomatik der Patienten beobachtet.

Insgesamt liegt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf die Verbesserungen des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität, der körperlichen Funktion sowie der *Fatigue*, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu Sicherheit

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität bis zum Ende der PEP (Woche 26) aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens	
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Überblick über alle UE														
Unerwünschte Ereignisse (UE)	110 (88,0)	566	105 (86,8)	556	215 (87,4)	1.122	85 (87,6)	366	86 (87,8)	366	171 (87,7)	732	Kein Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	11 (8,8)	15	9 (7,4)	13	20 (8,1)	28	4 (4,1)	7	8 (8,2)	8	12 (6,2)	15		
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4) ^a	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0		
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0		
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0		
UE nach Kausalität														
Therapieassoziiert	51 (40,8)	118	50 (41,3)	117	101 (41,1)	235	24 (24,7)	61	14 (14,3)	31	38 (19,5)	92		
Definitiver Zusammenhang	3 (2,4)	3	7 (5,8)	15	10 (4,1)	18	3 (3,1)	3	0 (0,0)	0	3 (1,5)	3		
Zusammenhang wahrscheinlich	17 (13,6)	27	22 (18,2)	35	39 (15,9)	62	9 (9,3)	16	1 (1,0)	1	10 (5,1)	17		
Möglicherweise	38	88	30	67	68	155	21	42	13 (13,3)	30	34	72		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Zusammenhang	(30,4)		(24,8)		(27,6)		(21,6)				(17,4)		
Nicht therapieassoziiert	103 (82,4)	448	101 (83,5)	439	204 (82,9)	887	82 (84,5)	305	86 (87,8)	335	168 (86,2)	640	
Zusammenhang unwahrscheinlich	32 (25,6)	78	37 (30,6)	77	69 (28,0)	155	16 (16,5)	37	19 (19,4)	35	35 (17,9)	72	
Kein Zusammenhang	94 (75,2)	370	94 (77,7)	362	188 (76,4)	732	80 (82,5)	268	82 (83,7)	300	162 (83,1)	568	
UE nach Schweregrad													
Grad 1	98 (78,4)	379	94 (77,7)	388	192 (78,0)	767	74 (76,3)	272	75 (76,5)	256	149 (76,4)	528	
Grad 2	65 (52,0)	149	56 (46,3)	130	121 (49,2)	279	52 (53,6)	79	50 (51,0)	88	102 (52,3)	167	
Grad 3	21 (16,8)	33	19 (15,7)	35	40 (16,3)	68	7 (7,2)	11	14 (14,3)	22	21 (10,8)	33	
Grad 4	5 (4,0)	5	2 (1,7)	2	7 (2,8)	7	2 (2,1)	4	0 (0,0)	0	2 (1,0)	4	
Grad 5	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
SUE nach Kausalität													
Therapieassoziiert	4 (3,2)	5	1 (0,8)	1	5 (2,0)	6	1 (1,0)	3	1 (1,0)	1	2 (1,0)	4	
Definitiver Zusammenhang	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Zusammenhang wahrscheinlich	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Möglicherweise Zusammenhang	4 (3,2)	5	1 (0,8)	1	5 (2,0)	6	1 (1,0)	3	1 (1,0)	1	2 (1,0)	4	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Nicht therapieassoziiert	7 (5,6)	10	8 (6,6)	12	15 (6,1)	22	4 (4,1)	5	8 (8,1)	8	12 (6,1)	13	
Zusammenhang unwahrscheinlich	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5	3 (3,1)	4	7 (7,1)	7	10 (5,1)	11	
Kein Zusammenhang	5 (4,0)	8	5 (4,1)	9	10 (4,1)	17	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2	
UE von besonderem Interesse													
Meningokokken-Infektionen	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Aspergillose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Weitere schwere Infektionen	2 (1,6)	2	4 (3,3)	5	6 (2,4)	7	2 (2,1)	2	1 (1,0)	1	3 (1,5)	3	
Sepsis	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Infusionsreaktionen	11 (8,8)	12	10 (8,3)	10	21 (8,5)	22	8 (8,2)	10	3 (3,1)	3	11 (5,6)	13	
Schwere Nebenwirkungen der Haut	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Herzerkrankungen	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1	
Angioödem	3 (2,4)	4	0 (0,0)	0	3 (1,2)	4	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1	
Immunogenität													
ADA	1 (0,8)	–	0 (0,0)	–	–	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	Kein Zusatznutzen
Neutralisierende ADA	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Antikörper mit Kreuzreaktivität mit Eculizumab	0 (0,0)	–	–	–	–	–	0 (0,0)	–	–	–	–	–	
<p>Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.</p> <p>Wenn Patienten mehrere Ereignisse aufweisen, werden diese sowohl für die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Kategorie als auch für den Schweregrad erfasst.</p> <p>% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.</p> <p>Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.</p> <p>Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.</p> <p>Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.</p> <p>a: Patient 0694-304 erhielt während der PEP alle Infusionen der Studienmedikation. Zum Behandlungsabbruch und Tod des Patienten kam es erst in der EP.</p>													

Unerwünschte Ereignisse

Während der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es unter Behandlung mit Ravulizumab bei 88,0 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 86,8 % der Patienten zu UE. Bei 40,8 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe traten mit der Therapie assoziierte UE auf. In der Eculizumab-Gruppe traten therapieassoziierte UE bei 41,3 % der Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. SUE wurden bei insgesamt 20 Patienten (8,1 %) berichtet: 11 (8,8 %) Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 9 (7,4 %) Patienten in der Eculizumab-Gruppe. Bei insgesamt 5 (2,0 %) Patienten standen diese SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation: 4 (3,2 %) Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 1 (0,8 %) Patient in der Eculizumab-Gruppe. Während der PEP kam es weder zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE noch zu Todesfällen (siehe Tabelle 1-10). Patient 0694-304, der mit Eculizumab behandelt wurde, verstarb im Laufe der EP an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde und bereits während der PEP aufgetreten war.

In der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 kam es unter Behandlung mit Ravulizumab bei 87,6 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 87,8 % der Patienten zu UE. Unter der Behandlung mit Ravulizumab traten bei 4,1 % der Patienten SUE auf. In der Eculizumab-Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit SUE 8,2 %. In der Ravulizumab-Gruppe erlebten 24,7 % der Patienten mit der Therapie assoziierte UE. Unter der Behandlung mit Eculizumab traten bei 14,3 % der Patienten therapieassoziierte UE auf. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. Während der PEP wurden keine Todesfälle oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE berichtet (siehe Tabelle 1-10).

Insgesamt gab es in der PEP im Hinblick auf die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit weist Ravulizumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab auf, einschließlich des Auftretens von Meningokokkeninfektionen. Die Daten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse bei 52-wöchiger Therapie mit Ravulizumab unterstützen diese Beobachtung zusätzlich. In den ersten 6 Monaten der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302 erlebten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 63,7 % bzw. 79,2 % der Patienten ein UE. Von den Patienten, die in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, erlebten 74,8 % bzw. 74,7 % der Patienten ein UE. Damit traten in beiden Behandlungsgruppen in der EP weniger UE auf als während der PEP.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 erlebten bis zum Ende der PEP 92,3 % bzw. 100 % aller Patienten UE. Auch hier war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2 und nicht mit der Therapie assoziiert. Es wurden keine UE, die zum Behandlungsabbruch oder Tod führten, beobachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-103 traten keine SUE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-201 traten bei insgesamt acht Patienten (30,8 %) SUE auf, die jedoch alle während der Studiendauer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behoben werden konnten. Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab als gut verträglich und Ravulizumab wies auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 ein gutes Sicherheitsprofil auf.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse weist Ravulizumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Eculizumab auf. Somit wird für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet.

Immunogenität

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurden an Tag 183 lediglich bei einem Patienten (0,8 %) unter Ravulizumab-Behandlung, bei dem zur Baseline noch keine ADA vorlagen, ADA nachgewiesen. Die verbleibenden 99,2 % der Patienten entwickelten bis Tag 183 keine ADA (siehe Tabelle 1-9). Neutralisierende ADA wurden bis Tag 183 lediglich bereits an Tag 1 vor Gabe der Studienmedikation bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe nachgewiesen. Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden ebenfalls lediglich bereits an Tag 1 vor Gabe der Studienmedikation bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen. An Tag 365 der EP wurde keiner der Studienteilnehmer positiv auf ADA getestet.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde sowohl an Tag 183 (siehe Tabelle 1-9) als auch an Tag 365 keiner der Studienteilnehmer positiv auf ADA getestet. Lediglich bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe, bei dem zur Baseline keine ADA nachgewiesen worden waren, lag an Tag 127 ein positiver Nachweis für ADA vor. Auch hier handelte es sich um einen singulären Befund zu einer einzelnen Studienvisite. Neutralisierende ADA wurden in der Studie ALXN1210-PNH-302 bis Tag 183 bei keinem Studienteilnehmer nachgewiesen. Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden lediglich an Tag 127 bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden im Studienverlauf bei keinem der Patienten ADA nachgewiesen.

Insgesamt wurden ADA sowohl unter der Behandlung mit Ravulizumab als auch unter der Behandlung mit Eculizumab lediglich zu einzelnen Studienvisiten bei einzelnen Patienten nachgewiesen. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede im Nachweis von ADA zwischen den Behandlungsarmen, sodass für den Endpunkt Immunogenität kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet wird.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PNH	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

PNH ist eine sehr seltene, schwerwiegende und chronisch verlaufende Erkrankung, für die immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine zuverlässige und individualisierte Therapie besteht, die die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt. Dabei ist eine zuverlässige C5-Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher Bestandteil, um Durchbruchhämolysen vorzubeugen und eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen sowie Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurden zwei randomisierte, aktiv kontrollierte Studien der Phase 3 (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) der besten verfügbaren Evidenzstufe Ib durchgeführt, die einen direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab über einen Behandlungszeitraum von 26 Wochen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ermöglichten. Die Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde auch vom G-BA im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 als angemessen erachtet. Nach Empfehlung des G-BA wurden zusätzlich Daten zur Beurteilung von Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab für einen Behandlungszeitraum von weiteren 26 Wochen vorgelegt.

Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab ist zu berücksichtigen, dass die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH deutlich erschwert ist. Aus diesem Grund wurden die beiden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 als Nicht-Unterlegenheitsstudien geplant und durchgeführt, sodass eine statistische Testung der Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab a priori nicht für alle Endpunkte geplant war. Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher insbesondere die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zu berücksichtigen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der Daten aus den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht möglich. Unterstützende Evidenz für einen Zusatznutzen von Ravulizumab liefern die Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2, die als weitere Untersuchungen im Nutzendossier dargestellt sind.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei den patientenrelevanten Endpunkten Hämolyse, Durchbruchhämolyse und Transfusionsvermeidung eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Auch hinsichtlich des Vorhandenseins der von den Patienten berichteten Symptome Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit und Fatigue war eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab zu beobachten. Ebenso zeigte sich Ravulizumab beim Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der etablierten, validierten FACIT-Fatigue-Skala, numerisch überlegen.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe des etablierten und validierten EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf den globalen Gesundheitsstatus und die Lebensqualität, die körperliche Funktion sowie die Fatigue, unter der Behandlung mit Ravulizumab bei deutlich mehr Patienten klinisch relevante Verbesserungen als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Ravulizumab weist hinsichtlich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse und der Entwicklung von gegen das Arzneimittel gerichteten Antikörpern ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Eculizumab auf. Durch die Verlängerung der Infusionsintervalle auf 8 Wochen (im Vergleich zu Intervallen von 2 Wochen bei Eculizumab) ergibt sich in der jährlichen Erhaltungstherapie eine Reduktion der Anzahl der notwendigen Infusionen um ca. 75 %. Hierdurch kann das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen gesenkt werden. Außerdem führt die reduzierte Häufigkeit von Infusionen zu einer geringeren Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten im Leben der Patienten.

Aufgrund der numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität sowie aufgrund des guten Sicherheitsprofils von Ravulizumab und der von den Patienten selbst berichteten geringeren Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Dieser Zusatznutzen von Ravulizumab besteht für erwachsene Patienten mit PNH.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die PNH ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen, wie Erythrozyten und Leukozyten, gekennzeichnet ist. Dadurch sind die Zellen schutzlos dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt und es kommt zu einer chronischen Hämolyse, der Zerstörung von Erythrozyten. Die hierdurch bedingte klinische Präsentation ist gekennzeichnet durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität.

Zu den häufigsten auftretenden Symptomen gehören Fatigue (80–81 %), Dyspnoe (45–64 %), Kopfschmerzen (63 %), Hämoglobinurie (45–62 %), abdominelle Schmerzen (35–44 %) und Brustschmerzen (33 %). Weitere PNH-assoziierte Symptome sind erektile Dysfunktion (24–38 % der männlichen Patienten) und Dysphagie (16 %) sowie Schwäche, Thoraxschmerzen und Übelkeit. Zudem haben 13–16 % der Patienten mit PNH eine Vorgeschichte von Thrombosen und 14–42 % der Patienten sind von einer Nierenfunktionseinschränkung betroffen.

Hämoglobinurie beschreibt die typische dunkle Färbung des Morgenurins. Die Färbung wird durch die chronische Hämolyse in Kombination mit der Aufkonzentrierung des Urins am Morgen verursacht. **Thrombosen** stellen die klinisch relevantesten Komplikationen für Patienten mit PNH dar. Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit PNH. Ungefähr 40–67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache werden durch eine Thromboembolie verursacht. 29–44 % der PNH-Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens ein thromboembolisches Ereignis.

Aufgrund der Depletion von Stickstoffmonoxid und der daraus resultierenden unerwünschten Kontraktionen in der glatten Muskulatur können PNH-Patienten an episodisch auftretenden oder anhaltenden **starken abdominellen Schmerzen und Dysphagie** leiden. Auch **Rückenschmerzen** und **Kopfschmerzen** können auftreten. Bei Männern kann es durch die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

reduzierte Konzentration an Stickstoffmonoxid im Gefäßsystem zusätzlich zu einer **erektilen Dysfunktion** kommen.

Ebenfalls bedingt durch den erhöhten Verbrauch sowie die verminderte Synthese von Stickstoffmonoxid zeigt ca. die Hälfte aller PNH-Patienten Anzeichen einer **pulmonalen Hypertonie**. Diese kann zu **Kurzatmigkeit** und **Dyspnoe** sowie zu einer zusätzlichen Rechtsherzbelastung führen. Auch eine **arterielle Hypertonie** wurde vermehrt bei PNH-Patienten beobachtet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Mehrzahl der Behandlungen von PNH sind supportiv und somit darauf beschränkt, individuell auftretende Symptome und Mangelerscheinungen abzumildern, ohne der ursächlichen Komplikation, der chronischen Hämolyse, entgegenzuwirken. Eine allogene Stammzelltransplantation stellt derzeit die einzige potenziell kurative Behandlungsmöglichkeit für die PNH dar. Aufgrund des hohen Risikos möglicher Komplikationen, wie Transplantatabstoßungen, Infekten und Immunreaktionen, wie Graft-versus-Host-Reaktionen, betragen die Langzeitüberlebensraten jedoch nur ca. 50–60 %. 12 % der Patienten versterben bereits ein Jahr nach der Transplantation.

Die neben Ravulizumab derzeit einzige andere zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für PNH ist Eculizumab (Soliris[®], Alexion Europe SAS, Frankreich). Durch die Behandlung mit Eculizumab haben Betroffene heute eine annähernd normale Lebenserwartung und weisen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome sowie eine Verbesserung der Lebensqualität auf. Bedingt durch die terminale Halbwertszeit des Antikörpers von $11,3 \pm 3,4$ Tagen ist jedoch eine intravenöse Gabe von Eculizumab alle zwei Wochen notwendig. Durch diese kurzen Dosierungsintervalle kann es zu einer signifikanten Beeinflussung alltäglicher Aktivitäten im Leben der Patienten kommen.

Die Behandlung mit Eculizumab ist als lebenslange Behandlung empfohlen und erfolgt gewichtsunabhängig. Eine Individualisierung der Behandlung ist derzeit nicht möglich. Bei einem Teil der mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten wird daher, bedingt durch hohe individuelle Unterschiede und Schwankungen der C5-Spiegel über den Dosierungszeitraum hinweg, keine vollständige und nachhaltige Inhibition des C5-Komplementproteins erzielt. Dadurch besteht das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse sowie des Auftretens PNH-bedingter Symptome und Thrombosen trotz einer Behandlung mit Eculizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Folglich besteht in der Behandlung der PNH immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine Therapie, die allen Patienten eine patientenindividuelle, zuverlässige C5-Komplementinhibition gewährleistet, so vor einer potenziell lebensgefährlichen Durchbruchhämolyse und PNH-assoziierten Symptomen schützt und gleichzeitig die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PNH	210 – 704

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PNH	Erwachsene Patienten mit PNH	Nicht quantifizierbar	210 – 704

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit PNH	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.270 mg ^b : 413.373,73 €	210 Patienten à 7 Behandlungen pro Jahr: 86.808.483,30 € bis 704 Patienten à 7 Behandlungen pro Jahr: 291.015.105,92 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
86.808.483,30 € – 291.015.105,92 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PNH	Erwachsene Patienten mit PNH	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.270 mg ^b : 413.373,73 €	210 Patienten à 7 Behandlungen pro Jahr: 86.808.483,30 € bis 704 Patienten à 7 Behandlungen pro Jahr: 291.015.105,92 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
86.808.483,30 € – 291.015.105,92 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit PNH	Eculizumab (Soliris [®])	Erwachsene Patienten mit PNH	Kosten für Soliris [®] für 26 – 27 Behandlungen à 885 mg: 429.932,10 € bis 446.467,95 €	210 Patienten à 26 Behandlungen pro Jahr: 90.285.741,00 € bis 704 Patienten à 27 Behandlungen pro Jahr: 314.313.436,80 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Ravulizumab (Ultomiris®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit PNH besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion. Ultomiris muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2- μ m-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.

Ultomiris muss vor der Verabreichung verdünnt und als intravenöse Infusion über einen Mindestzeitraum von 1,7 bis 2,4 Stunden, abhängig vom Körpergewicht, verabreicht werden.

Behandlungsdauer

PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, sofern das Absetzen von Ravulizumab nicht klinisch angezeigt ist.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine chronische Behandlung mit intravenösem humanem Immunglobulin (IVIg) kann den Recycling-Mechanismus des endosomalen neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) von monoklonalen Antikörpern, wie Ravulizumab, beeinträchtigen und dadurch die Ravulizumab-Konzentrationen im Serum verringern.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Risikomanagement-Plan

Ein wichtiges identifiziertes Risiko ist eine Meningokokkeninfektion. Wichtige potenzielle Risiken umfassen schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten, Immunogenität, schwerwiegende Infektionen und maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien. Zur Anwendung von Ravulizumab bei schwangeren und stillenden Frauen fehlen bislang noch Informationen.

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie in der Packungsbeilage zu finden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat zudem sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, alle Ärzte und Patienten, die Ultomiris voraussichtlich verschreiben, ausgeben und anwenden, Zugang zu über Fachverbände vertriebene Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten.

Es gibt keine weiteren Studien, die Bedingungen der Zulassung oder spezifische Auflagen für Ultomiris sind. Als zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz dienen die Studien ALXN1210-PNH-301 und -302 sowie das PNH-Register (M07-001).