



IQWiG-Berichte – Nr. 833

**Ravulizumab
(paroxysmale nächtliche
Hämoglobinurie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-59
Version: 1.0
Stand: 30.10.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-59

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Katharina Wölke
- Lars Beckmann
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Inga Overesch
- Regine Potthast
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ravulizumab, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Nutzenbewertung, NCT02946463, NCT03056040

Keywords: Ravulizumab, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Benefit Assessment, NCT02946463, NCT03056040

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	24
2.3.2.3 Ergebnisse.....	25
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	29
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	33
2.4 Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab- Behandlung	34
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	34
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	34
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	35
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	43
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	43
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	45
2.4.2.3 Ergebnisse.....	46
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	50
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	51
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	54
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien	54
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	56
2.6	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	57
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	57
2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	57
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	59
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	59
2.6.3.2	Studienpool	61
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	62
2.6.4.1	Studiendesign und Population	62
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	65
2.6.4.3	Ergebnisse	67
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	67
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	68
2.6.4.3.3	Studienergebnisse.....	77
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	77
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	78
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	79
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	79
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	80
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	80
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	80
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	82
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	82
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	82
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	82
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	82

3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	83
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	83
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	83
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	83
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	83
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	86
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	86
3.2.1	Behandlungsdauer	86
3.2.2	Verbrauch	86
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	87
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	87
3.2.6	Versorgungsanteile	87
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	88
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	89
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	89
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	89
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	90
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	91
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
5	Literatur	94
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	98
	Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse	101
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab	3
Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	18
Tabelle 9: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei > 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	20
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	21
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	24
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	26
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	31
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	32
Tabelle 16: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	34
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung).....	36
Tabelle 18: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab- Behandlung)	37

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung).....	39
Tabelle 20: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei > 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	41
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung).....	43
Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	44
Tabelle 23: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	45
Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	47
Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	52
Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung).....	54
Tabelle 27: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	56
Tabelle 28: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	89
Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	90
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	91
Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	99
Tabelle 32: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	100
Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	101
Tabelle 34: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBH	Durchbruchhämolyse
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	Major Adverse Vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA

veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei

- Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- Erwachsenen mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, da sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab 2 Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel ergeben. Dies ist zum einen die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität mit klinischen Symptomen einer Hämolyse (etwa bei Erstdiagnose aber auch bei unzureichender Krankheitskontrolle unter Therapie), zum anderen das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes, der unter einer Vortherapie erreicht wurde.

Die Fragestellungen und die vom G-BA für das gesamte Anwendungsgebiet festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab ^b
2	Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden	

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung klinisch stabil sind, zwar getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Den Zusatznutzen leitet der pU für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren. Die vorliegende Bewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 separat durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität

Studienpool

Der Studienpool für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie 301.

Studiencharakteristika der Studie 301

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb der 3 Monate vor Screening mindestens 1 der folgenden PNH-assoziierten Symptome als Zeichen für eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event, MAVE), Dysphagie oder erektile Dysfunktion, zurückliegende Transfusion von Erythrozytenkonzentrat aufgrund von PNH. Eingeschlossen wurden zudem ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert von $\geq 1,5$ -mal der oberen Grenze des Normbereichs (ULN). Von der Zulassung sind auch Patientinnen und Patienten umfasst, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Diese waren in die Studie 301 nicht eingeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (N = 125) oder Eculizumab (N = 121) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren LDH-Wert zu Screening (1,5- bis < 3-mal ULN oder ≥ 3 -mal ULN) und Transfusionsvorgeschichte (0, 1 bis 14 oder > 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation). Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 26 Wochen.

Ravulizumab und Eculizumab wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

In der Studie 301 waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, als co-primäre Endpunkte definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Supportive Therapie in der Studie 301

Eine Begleitbehandlung war gemäß Studienprotokoll erlaubt, wenn diese aus Sicht der Prüferin oder des Prüfars im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich waren. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 301 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Meningokokken-Infektionen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT]-Fatigue) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie 301 trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

MAVE

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue, wird die Responderanalyse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 301 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Abbrüche wegen UEs sind in der Studie 301 nicht aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Meningokokken-Infektionen

Der Endpunkt Meningokokken-Infektionen war in der Studie über eine Zusammenfassung von bevorzugten Begriffen (PTs) aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) operationalisiert. Dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für diese Operationalisierung sind in der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass keine durch Meningokokken verursachten Infektionen aufgetreten sind.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung

Studienpool

Der Studienpool für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie 302.

Studiencharakteristika der Studie 302

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor für mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert von $\leq 1,5$ -mal ULN aufweisen und der LDH-Wert durfte in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation nicht > 2 -mal ULN gewesen sein. Zudem durfte bei den Patientinnen und Patienten in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation kein MAVE aufgetreten sein.

Insgesamt wurden 197 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (N = 98) oder Eculizumab (N = 99) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Faktor Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation erhalten ja oder nein). Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 26 Wochen.

Ravulizumab und Eculizumab wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie 302 war die Hämolyse, operationalisiert als mittlere Veränderung des LDH-Wertes zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Supportive Therapie in der Studie 302

Eine Begleitbehandlung war gemäß Studienprotokoll erlaubt, wenn diese aus Sicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich waren. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 302 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung, SUEs und Meningokokken-Infektionen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie 302 trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität***MAVE***

Für den Endpunkt MAVE trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Ereignis auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue, wird die Responderanalyse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 302 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Abbrüche wegen UEs sind in der Studie 302 nicht aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Spezifische UEs*Meningokokken-Infektionen

Der Endpunkt Meningokokken-Infektionen war in der Studie über eine Zusammenfassung von PTs aus dem MedDRA operationalisiert. Dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für diese Operationalisierung sind in der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass keine durch Meningokokken verursachten Infektionen aufgetreten sind.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 zeigen sich in der Studie 301 weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Fragestellung 2 zeigen sich in der Studie 302 weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab.

Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität ^b	Eculizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden		Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es lagen nur Daten für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität übertragen werden können.
c: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei

- Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- Erwachsenen mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, da sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab 2 Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel ergeben. Dies ist zum einen die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität mit klinischen Symptomen einer Hämolyse (etwa bei Erstdiagnose aber auch bei unzureichender Krankheitskontrolle unter Therapie), zum anderen das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes, der unter einer Vortherapie erreicht wurde.

Die Fragestellungen und die vom G-BA für das gesamte Anwendungsgebiet festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab ^b
2	Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden	
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung klinisch stabil sind, zwar getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Den Zusatznutzen leitet der pU für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren. Die vorliegende Bewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 separat durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der zum einen keine Einschränkung der Studiendauer vornimmt und zum anderen auch nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien mit Ravulizumab zur Bewertung heranzieht.

2.3 Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ravulizumab (Stand zum 02.05.2019)
- bibliografische Recherche zu Ravulizumab (letzte Suche am 08.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 02.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 07.08.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ALXN1210-PNH-301 (301 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie 301. Der pU nimmt keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Er stellt die Ergebnisse der Studien 301 und 302 (in der vorliegenden Nutzenbewertung für Fragestellung 2 eingeschlossen, siehe Abschnitt 2.4) jeweils dar und leitet auf Basis der beiden Studien einen

Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren.

Vom pU vorgelegte weitere Untersuchungen zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Der pU beschreibt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers zusätzlich zu den von ihm eingeschlossenen RCTs (Studie 301 und Studie 302) 2 weitere Studien zu Ravulizumab (ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201). Bei beiden Studien handelt es sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosis-Eskalationsstudien von Ravulizumab mit 13 bzw. 26 Patientinnen und Patienten mit PNH, die vorher nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (weitere Ausführungen sind Abschnitt 2.6.7 zu entnehmen). Der pU stellt die Ravulizumab-Ergebnisse dieser Studien rein deskriptiv dar und zieht diese als unterstützende Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Da der pU keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vornimmt, ordnet er die als unterstützende Evidenz präsentierten Studien keiner Fragestellung zu.

Mit diesen Studien legt der pU keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab gegeben ist. Dementsprechend werden beide Studien nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
301	RCT, offen, parallel	Behandlungsnaive ^b erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH ^c und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 PNH-assoziiertes Symptom^d innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening ▪ LDH-Spiegel \geq 1,5-mal ULN bei Screening ▪ bestehender Impfschutz gegen Meningokokken 	Ravulizumab (N = 125) Eculizumab (N = 121)	Screening: Bis zu 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: keine ^e	123 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 12/2016–01/2018	primär: Transfusionsvermeidung, Hämolyse sekundär: Morbidität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: keine vorherige Behandlung mit Komplementinhibitor</p> <p>c: diagnostiziert mittels Durchflusszytometrie</p> <p>d: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event, MAVE), Dysphagie oder erektile Dysfunktion; oder zurückliegende Transfusionen von EK aufgrund von PNH</p> <p>e: Nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase konnten alle Patientinnen und Patienten in einer Extensionsphase Ravulizumab bis zu 2 Jahren oder bis zur Marktzulassung bekommen.</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Intervention	Vergleich
301	Ravulizumab, i. v., körpertgewichtsabhängige Dosierung: Induktionsdosis an Tag 1: □ ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg □ ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg □ ≥ 100 kg: 3000 mg Erhaltungsdosis an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen (Tag 71, 127): □ ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg □ ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg □ ≥ 100 kg: 3600 mg	Eculizumab, i. v. Induktionsdosis: 600 mg an Tag 1, 8, 15 und 22 Erhaltungsdosis: 900 mg an Tag 29 und nachfolgend alle 2 Wochen (bis Tag 169)
Vorbehandlung <u>erforderlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei einem Hämoglobinwert ≤ 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad oder ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen, sollte innerhalb 5 Tage vor Tag 1 (Tag der 1. Verabreichung der Studienmedikation) eine Transfusion erfolgen^a ▪ Impfung gegen Meningokokken innerhalb von 3 Jahren vor Studienbeginn oder unmittelbar zu Behandlungsbeginn^b gemäß lokaler Leitlinien <u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zurückliegende Behandlung mit Komplementinhibitoren Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktuelle Behandlung mit anderen Komplementinhibitoren als der Studienmedikation ▪ experimentelle Therapie entweder ≤ 30 Tage vor Tag 1, oder ≤ 5 Halbwertszeiten der anderen experimentellen Therapie (was am längsten zutraf) <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikoagulanzen nur bei stabiler Dosierung ≥ 2 Wochen vor Tag 1 ▪ Folgende Medikamente durften erst ab Amendment 3^c des Studienprotokolls ohne Einschränkungen eingenommen werden: Erythropoetin, Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide, Eisenpräparate, Folsäure 		
a: Für den Einschluss in der Studie sollte der Hämoglobinspiegel nach der Transfusion oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwerts liegen. b: Patientinnen und Patienten, welche die Einnahme der Studienmedikation ≤ 2 Wochen nach Meningokokken-Impfung begannen, erhielten bis 2 Wochen nach Erhalt der Impfung prophylaktisch entsprechende Antibiotika. c: Amendment 3 vom 25.01.2017 (kurz nach der 1. Behandlung des 1. Patienten am 20.12.2016), davor waren diese Medikamente nur bei stabiler Dosis vor Studienbeginn erlaubt i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb der 3 Monate vor Screening mindestens 1 der folgenden PNH-assoziierten Symptome als Zeichen für eine hohe

Krankheitsaktivität aufweisen: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin [Hb] < 10 g/dl), Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event, MAVE), Dysphagie oder erektile Dysfunktion, zurückliegende Transfusion von Erythrozytenkonzentrat aufgrund von PNH. Eingeschlossen wurden zudem ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert von $\geq 1,5$ -mal der oberen Grenze des Normbereichs (ULN). ULN war in der Studie 301 als 246 U/l definiert. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne Transfusionsvorgeschichte im Jahr vor Studienbeginn war auf 20 % begrenzt. Von der Zulassung sind auch Patientinnen und Patienten umfasst, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen [3]. Diese waren in die Studie 301 nicht eingeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (N = 125) oder Eculizumab (N = 121) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren LDH-Wert zu Screening (1,5- bis < 3-mal ULN oder ≥ 3 -mal ULN) und Transfusionsvorgeschichte (0, 1 bis 14 oder > 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation). Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 26 Wochen. Danach konnten die Patientinnen und Patienten an einer Extensionsphase teilnehmen, in der alle Studienteilnehmer ausschließlich Ravulizumab erhielten. Die Daten der Extensionsphase sind, abweichend vom Vorgehen des pU, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Alle folgenden Angaben in der vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich daher nur auf die randomisierte Studienphase.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema. Ravulizumab und Eculizumab wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht [3,4].

In der Studie 301 waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, als co-primäre Endpunkte definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Supportive Therapie in der Studie 301

Gemäß Leitlinie gehören zur supportiven Therapie einer PNH neben einer Substitution von Erythrozytenkonzentrat, die Gabe von Folsäure und ggf. Vitamin B12 sowie die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente antibiotische Therapie bakterieller Infektionen sowie eine lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose. Eine kurzfristige Steroidstoßtherapie könne sich nach Angaben in der Leitlinie unter Umständen günstig auswirken, eine Dauertherapie mit Steroiden wird nicht empfohlen [5].

Eine Begleitbehandlung war gemäß Studienprotokoll erlaubt, wenn diese aus Sicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs

erforderlich waren. Eine Einschränkung bestand allerdings für die Gabe von Antikoagulanzen, die nur dann erfolgen durfte, wenn diese bereits für mindestens 2 Wochen vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation in stabiler Dosierung verabreicht wurden. In der Studie 301 sind allerdings nur 3 thromboembolische Ereignisse aufgetreten, daher ist die Einschränkung der Behandlung mit Antikoagulanzen während der Studie ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Mit Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 25.01.2017 (kurz nach der 1. Behandlung des 1. Patienten am 20.12.2016) durften Erythropoetin, Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide, Eisenpräparate und Folsäure, die davor nur bei stabiler Dosis vor Studienbeginn erlaubt waren, ohne Einschränkungen verabreicht werden. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden (vergleiche Tabelle 9).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie Charakteristika Kategorie	Ravulizumab	Eculizumab
	N ^a = 125	N ^a = 121
Studie 301		
Alter bei der 1. Dosis der Studienmedikation [Jahre], MW (SD)	45 (15)	46 (16)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	43 / 57
Abstammung, n (%)		
weiß	43 (34,4)	51 (42,1)
schwarz	2 (1,6)	4 (3,3)
asiatisch	72 (57,6)	57 (47,1)
andere ^b	8 (6,4)	9 (7,4)
Zeit zwischen Diagnose und Studienbeginn [Jahre], MW (SD)	6,7 (8,1)	6,4 (7,5)
LDH-Spiegel zu Studienbeginn [U/l], MW (SD)	1633,5 (778,8)	1578,3 (727,1)
LDH 1,5- bis < 3-fach ULN ^c	18 (14,4)	16 (13,2)
LDH ≥ 3-fach ULN ^c	107 (85,6)	105 (86,8)
PNH-Klongröße zu Studienbeginn [%], MW (SD)		
Gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße	38,4 (23,7)	38,7 (23,2)
Gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße	84,2 (21,0)	85,3 (19,0)
Gesamte PNH-Monozyten-Klongröße	86,9 (18,1)	89,2 (15,2)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Transfusion von EK / Vollblut innerhalb der letzten 12 Monate vor der 1. Dosis der Studienmedikation, n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PNH-assoziierten Begleiterkrankung vor Studienbeginn, n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anämie	103 (82,4)	105 (86,8)
Hämaturie oder Hämoglobinurie	81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastische Anämie ^d	41 (32,8)	38 (31,4)
Nierenversagen	19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplastisches Syndrom	7 (5,6)	6 (5,0)
Schwangerschaftskomplikation	3 (2,4)	4 (3,3)
Sonstiges ^e	27 (21,6)	13 (10,7)
Patientinnen und Patienten, die jemals ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) hatten, n (%)	17 (13,6)	25 (20,7)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	2 (1,7)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	2 (1,7)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: eigene Berechnung, umfasst die Kategorien: indigene Völker Amerikas und Alaskas, andere und unbekannt		
c: LDH-Stratifizierungsgruppen bei Randomisierung, ULN des LDH-Spiegels: 246 U/l		
d: Es wird für die Studie 301 davon ausgegangen, dass die PNH und nicht die aplastische Anämie das dominierende Krankheitsbild dieser Patientinnen und Patienten ist (siehe Abschnitt 2.6.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung).		
e: gemäß der Spezifikation auf dem Prüfbogen: Thrombozytopenie, chronische Nierenerkrankung, Panzytopenie sowie andere Beschwerden		

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (Fortsetzung)

EK: Erythrozytenkonzentrat; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normbereichs; vs.: versus; w: weiblich

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie 301 sind zwischen den Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 46 Jahre alt und zu etwas mehr als der Hälfte männlich. Leichte Imbalancen zwischen den Studienarmen zeigen sich bei der Verteilung der Abstammung, 57,6 % im Ravulizumab-Arm bzw. 47,1 % im Eculizumab-Arm waren asiatischer Abstammung und 34,4 % bzw. 42,1 % weißer Abstammung.

Der LDH-Wert zu Studienbeginn lag im Mittel bei etwa 1600 U/l, bei mehr als 85 % der Patientinnen und Patienten war der LDH-Wert ≥ 3 -mal ULN. Die mittlere gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße betrug etwa 85 % und die mittlere gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße etwa 38 %. Zudem haben ca. 83 % der Patientinnen und Patienten innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat / Vollblut erhalten. Bei mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten lag mindestens 1 PNH-assoziierte Begleiterkrankung vor, bei z. B. ca. 32 % der Patientinnen und Patienten war diese eine aplastische Anämie (siehe Abschnitt 2.6.4.1).

Die hohe Krankheitsaktivität war in der Studie zum einen über den erhöhten LDH-Wert, zum anderen durch das Vorliegen von mindestens 1 PNH-assoziierten Symptom innerhalb der 3 Monate vor Screening definiert. Der pU legt Informationen zu jemals in der Vorgeschichte aufgetretenen Symptomen vor, allerdings nicht explizit zu Symptomen, die zu Studienbeginn vorlagen. Allerdings lassen die Angaben zu den patientenberichteten PNH-Symptomen darauf schließen, dass diese (v. a. Fatigue, Hämoglobinurie und Kurzatmigkeit) bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie 301 auch zu Studienbeginn vorlagen (siehe Abschnitt 2.6.4.1).

Es brachen nur 2 Patientinnen und Patienten im Eculizumab-Arm die Therapie sowie die Studie ab. Die Gründe dafür waren die Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes sowie die Rücknahme der Einwilligungserklärung durch die Patientin oder den Patienten.

Tabelle 9 enthält Angaben zur Begleitmedikation, die die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf erhalten haben.

Tabelle 9: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei > 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Charakteristika Kategorie	Ravulizumab	Eculizumab
	N ^a = 125	N ^a = 121
Begleitmedikation ^b , n (%)		
ACE-Hemmer, rein	10 (8,0)	12 (9,9)
Alle sonstigen therapeutischen Produkte	7 (5,6)	9 (7,4)
Anabole Steroide	4 (3,2)	7 (5,8)
Angiotensin-II-Antagonisten, rein	9 (7,2)	7 (5,8)
Gichtmittel	7 (5,6)	3 (2,5)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	24 (19,2)	37 (30,6)
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte, keine Steroide	24 (19,2)	28 (23,1)
Antikoagulantien	37 (29,6)	40 (33,1)
Anxiolytika	7 (5,6)	5 (4,1)
Bakterienimpfstoffe	32 (25,6)	41 (33,9)
Betablocker	13 (10,4)	10 (8,3)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penizilline	48 (38,4)	47 (38,8)
Blutzuckersenkende Medikamente, ohne Insuline	4 (3,2)	7 (5,8)
Kalzium	5 (4,0)	7 (5,8)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein ^c	31 (24,8)	29 (24,0)
Abführmittel	7 (5,6)	9 (7,4)
Magen-Darm-Therapeutika	7 (5,6)	5 (4,1)
Medikamente gegen Magengeschwüre und gastro-ösophageale Refluxkrankheiten	36 (28,8)	36 (29,8)
Schleimlöser, nicht in Kombination mit Hustenmitteln	13 (10,4)	15 (12,4)
Hypnotika und Beruhigungsmittel	4 (3,2)	10 (8,3)
Additivlösungen, intravenös	7 (5,6)	9 (7,4)
Immunsuppressiva	12 (9,6)	13 (10,7)
Eisenhaltige Zubereitungen	18 (14,4)	24 (19,8)
Lipidmodifizierende Mittel, rein	6 (4,8)	8 (6,6)
Makrolid, Lincosamid und Streptogramm	2 (1,6)	8 (6,6)
Systemische Abschwellmittel oder Kongestiva	7 (5,6)	1 (0,8)
Opioide	12 (9,6)	5 (4,1)
Sonstige Analgetika und Antipyretika	57 (45,6)	38 (31,4)
Sonstige Beta-Lactam-Antibiotika	19 (15,2)	13 (10,7)
Kalium	8 (6,4)	6 (5,0)
Propulsiva	4 (3,2)	12 (9,9)
Chinolon-Antibiotika	31 (24,8)	33 (27,3)
Selektive Kalziumkanalblocker mit hauptsächlich vaskulären Effekten	15 (12,0)	16 (13,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei > 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (Fortsetzung)

Charakteristika Kategorie	Ravulizumab	Eculizumab
	N ^a = 125	N ^a = 121
Virale Impfstoffe	10 (8,0)	10 (8,3)
Vitamine A und D, inkl. Kombinationen dieser beiden	12 (9,6)	8 (6,6)
Vitamin B-Komplex, inkl. Kombinationen	7 (5,6)	2 (1,7)
Vitamin B12 und Folsäure	65 (52,0)	70 (57,9)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Angaben beziehen sich auf die Begleitmedikation während der randomisierten Studienphase ab dem Zeitpunkt der Randomisierung; Sortierung ohne Anpassung vom pU übernommen
c: Konkrete Angaben dazu, ob es sich um eine kurzfristige Stoßtherapie oder eine Langzeittherapie handelt, liegen nicht vor.

ACE: Angiotensin-converting-Enzym; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Für die eingesetzte Begleitmedikation zeigen sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Etwa 31 % der Patientinnen und Patienten haben eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, Penizilline kamen bei ca. 39 % der Patientinnen und Patienten zum Einsatz, Chinolon-Antibiotika bei ca. 26 % der Patientinnen und Patienten und etwa 55 % der Patientinnen und Patienten erhielten Vitamin B12 und Folsäure. Der Einsatz von begleitenden Maßnahmen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichend umgesetzt angesehen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 301 als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten und der behandelnden Personen als hoch bewertet.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Events [MAVE])
 - Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
 - Transfusionsvermeidung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Meningokokken-Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	MAVE ^a	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Transfusionsvermeidung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Meningokokken-Infektionen ^c
301	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja

a: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere

b: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies.

c: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

d: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	MAVE ^a	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Transfusionsvermeidung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Meningokokken-Infektionen ^c	
301	N	N	N	H ^d	N	- ^e	N	H ^d	N	

a: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere

b: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies.

c: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Dossierbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

e: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; Hb: Hämoglobin; MAVe: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MAVe, Transfusionsvermeidung und SUEs wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die

Ergebnisse des Endpunkts Meningokokken-Infektionen wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Es ist zwar unklar, anhand welcher Methoden Meningokokken-Infektionen in der Studie 301 nachgewiesen wurden, es ist aber davon auszugehen, dass bei dem Nachweis des spezifischen Erregers wenig Raum für eine subjektive Einschätzung besteht. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten und der Endpunkterheber als hoch bewertet.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund subjektiver Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung als hoch eingestuft. Diese Einschätzungen stimmen im Ergebnis mit der Einschätzung des pU überein.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den Fragebogen European Organisation for Research Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher nicht.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs befindet sich in Anhang A.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie 301					
Mortalität					
Gesamtmortalität	125	0 (0)	121	0 (0) ^b	–
Morbidität					
MAVE ^c	125	2 (1,6) ^d	121	1 (0,8) ^e	1,94 [0,18; 21,07]; 0,682
Fatigue (FACIT-Fatigue- Verbesserung ^f)	125	77 (61,6)	121	71 (58,7)	1,05 [0,86; 1,29]; 0,711
Transfusionsvermeidung ^g	125	92 (73,6)	121	80 (66,1)	1,11 [0,94; 1,31]; 0,246
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten ^h				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	125	110 (88,0)	121	105 (86,8)	–
SUEs	125	11 (8,8)	121	9 (7,4)	1,18 [0,51; 2,75]; 0,769
Abbruch wegen UEs	125	0 (0)	121	0 (0)	–
Meningokokken-Infektionen ⁱ	125	0 (0)	121	0 (0)	–

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung, 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>b: 1 Patient oder 1 Patientin ist während der Extensionsphase gestorben, der Grund war ein in der Extensionsphase diagnostiziertes Lungenkarzinom. Die Symptome des Lungenkarzinoms waren schon während der randomisierten Studienphase aufgetreten.</p> <p>c: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere</p> <p>d: Beide Ereignisse waren tiefe Venenthrombosen.</p> <p>e: mesenteriale Venenthrombose</p> <p>f: Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten zu Woche 26</p> <p>g: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.</p> <p>h: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.</p> <p>i: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pAVK: akuter peripherer Gefäßverschluss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung, SUEs und Meningokokken-Infektionen maximal Hinweise und für die Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue) und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU nimmt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis einer Zusammenschau aller verfügbaren Ergebnisse der Studien 301 und 302 (inklusive deren Extensionsphasen) sowie der Ergebnisse der nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 vor, ohne zwischen den

Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 zu differenzieren. Der pU leitet für verschiedene Endpunkte jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Dabei stützt der pU seine Aussagen auf das Vorliegen einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der pU gibt an, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich sei, da in den Studien 301 und 302 für die meisten Endpunkte Nichtunterlegenheitsfragestellungen vorlägen. Auf eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der einzelnen Endpunkte von der des pU abweicht, wird aus diesem Grund im Folgenden verzichtet.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie 301 trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

MAVE

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue, wird die Responderanalyse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 301 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Abbrüche wegen UEs sind in der Studie 301 nicht aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Meningokokken-Infektionen

Der Endpunkt Meningokokken-Infektionen war in der Studie über eine Zusammenfassung von bevorzugten Begriffen (PTs) aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) operationalisiert. Dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für diese Operationalisierung sind in der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass keine durch Meningokokken verursachten Infektionen aufgetreten sind.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe auch Abschnitt 2.6.4.3.4):

- Alter bei 1. Dosis der Studienmedikation (18 bis 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Region Asien-Pazifik vs. Lateinamerika)
- Transfusionsvorgeschichte innerhalb von 1 Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation (0 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs. 1 bis 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs. > 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings teils nur für die co-primären Endpunkte der Studie 301, teils zusätzlich für einige sekundäre Endpunkte.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU legt für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte insgesamt nur für den Endpunkt Transfusionsvermeidung Subgruppenanalysen vor. Gemäß der oben beschriebenen Methodik wurde für diesen Endpunkt keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

Für den Endpunkt Fatigue (erhoben anhand des Fragebogens FACIT-Fatigue) liegen zwar Subgruppenauswertungen zur mittleren Veränderung zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) vor, nicht aber für die zur Nutzenbewertung herangezogene Responderanalyse. Aufgrund der fehlenden Ergebnisse zu den jeweiligen Subgruppen konnten keine Interaktionstests berechnet werden.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, MAVe, Abbruch wegen UEs und Meningokokken-Infektionen bleibt das Fehlen von Subgruppenauswertungen ohne Konsequenz, da für diese Endpunkte jeweils keine bzw. zu wenige Ereignisse aufgetreten sind.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ravulizumab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
MAVE ^c	1,6 % vs. 0,8 % RR: 1,94 [0,18; 21,07]; p = 0,682	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^d	61,6 % vs. 58,7 % RR: 1,05 [0,86; 1,29]; p = 0,711	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Transfusionsvermeidung ^e	73,6 % vs. 66,1 % RR: 1,11 [0,94; 1,31]; p = 0,246	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten ^f	–	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	8,8 % vs. 7,4 % RR: 1,18 [0,51; 2,75]; p = 0,769	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Meningokokken-Infektionen ^g	0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere</p> <p>d: Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten zu Woche 26</p> <p>e: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von der Baseline bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.</p> <p>f: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.</p> <p>g: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 301 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt.</p>	

In der Studie 301 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau aller von ihm zur Bewertung herangezogenen Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab ableitet. Separate Angaben zur Population der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) macht der pU nicht.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Alexion Pharmaceuticals. ALXN1210 (Ravulizumab) versus eculizumab in complement inhibitor treatment-naïve adult participants with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.05.2019 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946463>.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in complement inhibitor-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.08.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002025-11.

Alexion Pharmaceuticals. ALXN1210 (ravulizumab) versus eculizumab in complement inhibitor treatment-naïve adult participants with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.05.2019 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02946463>.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in complement inhibitor-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): study ALXN1210-PNH-301; protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in complement inhibitor-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): study ALXN1210-PNH-301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in complement inhibitor-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): study ALXN1210-PNH-301; clinical study report (primary evaluation period) [unveröffentlicht]. 2018.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in complement inhibitor-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): study ALXN1210-PNH-301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study. Blood 2019; 133(6): 530-539.

2.4 Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ravulizumab (Stand zum 02.05.2019)
- bibliografische Recherche zu Ravulizumab (letzte Suche am 08.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 02.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 07.08.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 16: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ALXN1210-PNH-302 (302 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie 302.

Der pU nimmt keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Er stellt die Ergebnisse der Studie 301 (in der vorliegenden Nutzenbewertung für Fragestellung 1 eingeschlossen, siehe Abschnitt 2.3) und der Studie 302 jeweils dar und leitet auf Basis der beiden Studien einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren.

Vom pU vorgelegte weitere Untersuchungen zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Wie unter der Fragestellung 1 beschrieben, zieht der pU zusätzlich zu den von ihm eingeschlossenen Studien 301 und 302 zwei weitere nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosis-Eskalationsstudien von Ravulizumab (ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201) zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die Studien erlauben keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab und werden daher zur Nutzenbewertung nicht herangezogen. Weitere Ausführungen sind den Abschnitten 2.3.1 und 2.6.7 zu entnehmen.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 17 und Tabelle 18 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
302	RCT, offen, parallel	Für ≥ 6 Monate mit Eculizumab vorbehandelte, klinisch stabile erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH ^b und <ul style="list-style-type: none"> ▪ LDH-Spiegel $\leq 1,5$-mal ULN bei Screening ▪ bestehender Impfschutz gegen Meningokokken 	Ravulizumab (N = 97) Eculizumab (N = 98)	Screening: Bis zu 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: keine ^c	49 Zentren in: Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Spanien, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich 06/2017–03/2018	primär: Hämolyse sekundär: Morbidität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: diagnostiziert mittels Durchflusszytometrie</p> <p>c: Nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase konnten alle Patientinnen und Patienten in einer Extensionsphase Ravulizumab bis zu 2 Jahren oder bis zur Marktzulassung bekommen.</p> <p>LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; vs.: versus</p>						

Tabelle 18: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie	Intervention	Vergleich
302	Ravulizumab, i. v., körperrgewichtabhängige Dosierung: Induktionsdosis an Tag 1 ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg ▫ ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg ▫ ≥ 100 kg: 3000 mg Erhaltungsdosis an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen (Tag 71, 127): <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg ▫ ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg ▫ ≥ 100 kg: 3600 mg 	Eculizumab, i. v. Erhaltungsdosis: 900 mg an Tag 1 ^a und nachfolgend alle 2 Wochen (bis Tag 169)
<p>Vorbehandlung <u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eculizumab gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung ≥ 6 Monate vor Tag 1 ▪ bei einem Hämoglobinwert ≤ 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad oder ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen sollte innerhalb 5 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation eine Transfusion erfolgen^b ▪ Impfung gegen Meningokokken innerhalb von 3 Jahren vor Studienbeginn oder unmittelbar zu Behandlungsbeginn^c gemäß lokaler Leitlinien <p>Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit anderen Komplementinhibitoren als der Studienmedikation ▪ experimentelle Therapie entweder ≤ 30 Tage vor Tag 1, oder ≤ 5 Halbwertszeiten der anderen experimentellen Therapie (was am längsten zutraf) <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikoagulantien nur bei stabiler Dosierung ≥ 2 Wochen vor Tag 1 ▪ weitere Medikamente (z. B. Erythropoetin, Immunsuppressiva, systemische Corticosteroide, Eisenpräparate, Folsäure) 		
<p>a: Tag 1 der Behandlung mit der Studienmedikation findet 2 Wochen nach der letzten Dosis von Eculizumab statt. b: Für den Einschluss in der Studie sollte der Hämoglobinspiegel nach der Transfusion oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwerts liegen. c: Patientinnen und Patienten, welche die Einnahme der Studienmedikation ≤ 2 Wochen nach Meningokokken-Impfung begannen, erhielten bis 2 Wochen nach Erhalt der Impfung prophylaktisch entsprechende Antibiotika.</p> <p>i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor für mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert von $\leq 1,5$ -mal ULN aufweisen und der LDH-Wert durfte in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation nicht > 2 -mal ULN

gewesen sein. Zudem durfte bei den Patientinnen und Patienten in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation kein MAVE aufgetreten sein.

Insgesamt wurden 197 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (N = 98) oder Eculizumab (N = 99) randomisiert zugeteilt. Jeweils 1 Patientin bzw. 1 Patient in jeder Behandlungsgruppe hat jedoch die Einwilligung noch vor dem Erhalt der 1. Dosis der Studienmedikation zurückgezogen. Daher beziehen sich alle Angaben auf N = 97 randomisierte Patientinnen und Patienten im Ravulizumab-Arm und auf N = 98 randomisierte Patientinnen und Patienten im Eculizumab-Arm. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Faktor Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation erhalten ja oder nein). Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 26 Wochen. Danach konnten die Patientinnen und Patienten an einer Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Ravulizumab erhielten. Die Daten der Extensionsphase sind, abweichend vom Vorgehen des pU, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Alle folgenden Angaben in der vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich daher nur auf die randomisierte Studienphase.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 18 beschriebenen Schema. Ravulizumab und Eculizumab wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht [3,4].

Der primäre Endpunkt der Studie 302 war die Hämolyse, operationalisiert als mittlere Veränderung des LDH-Wertes zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Supportive Therapie in der Studie 302

Eine Begleitbehandlung war gemäß Studienprotokoll erlaubt, wenn diese aus Sicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich waren. Eine Einschränkung bestand allerdings für die Gabe von Antikoagulantien, die nur dann erfolgen durfte, wenn diese bereits für mindestens 2 Wochen vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation in stabiler Dosierung verabreicht wurden. In der Studie 302 sind allerdings keine thromboembolischen Ereignisse aufgetreten, daher ist die Einschränkung der Behandlung mit Antikoagulantien während der Studie ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden (vergleiche Tabelle 20).

Tabelle 19 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie Charakteristika Kategorie	Ravulizumab	Eculizumab
	N ^a = 97	N ^a = 98
Studie 302		
Alter bei der 1. Dosis der Studienmedikation [Jahre], MW (SD)	47 (14)	49 (14)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	51 / 49
Abstammung, n (%)		
weiß	50 (51,5)	61 (62,2)
schwarz	5 (5,2)	3 (3,1)
asiatisch	23 (23,7)	19 (19,4)
andere ^b	19 (19,6)	15 (15,3)
Zeit zwischen Diagnose und Studienbeginn [Jahre], MW (SD)	12,4 (8,4)	11,9 (9,4)
Dauer der Eculizumab-Behandlung vor 1. Infusion in der Studie [Jahre], MW (SD)	6,0 (3,5)	5,6 (3,5)
LDH-Spiegel zu Studienbeginn [U/l], MW (SD)	228,0 (48,7)	235,2 (49,7)
PNH-Klongröße zu Studienbeginn [%], MW (SD)		
Gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße	60,6 (32,5)	59,5 (31,4)
Gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße	82,6 (23,6)	84,0 (21,4)
Gesamte PNH-Monozyten-Klongröße	85,6 (20,5)	86,1 (19,7)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Transfusion von EK / Vollblut innerhalb der letzten 12 Monate vor der 1. Dosis der Studienmedikation, n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PNH-assoziierten Begleiterkrankung vor Studienbeginn, n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anämie	64 (66,0)	67 (68,4)
Hämaturie oder Hämoglobinurie	47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastische Anämie ^c	34 (35,1)	39 (39,8)
Nierenversagen	11 (11,3)	7 (7,1)
Myelodysplastisches Syndrom	3 (3,1)	6 (6,1)
Schwangerschaftskomplikation	4 (4,1)	9 (9,2)
Sonstiges ^d	14 (14,4)	14 (14,3)
Patientinnen und Patienten, die jemals ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) hatten, n (%)	28 (28,9)	22 (22,4)
Therapieabbruch, n (%)	1 (1,0)	3 (3,0)
Studienabbruch, n (%)	1 (1,0)	3 (3,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen und Patienten. Für die unbehandelten Patientinnen und Patienten (jeweils 1 in jedem Arm) liegen keine Angaben vor.</p> <p>b: eigene Berechnung, umfasst die Kategorien: indigene Völker Amerikas und Alaskas, Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner, multiple Abstammung, andere und unbekannt</p> <p>c: Es wird für die Studie 302 davon ausgegangen, dass die PNH und nicht die aplastische Anämie das dominierende Krankheitsbild dieser Patientinnen und Patienten ist (siehe Abschnitt 2.6.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung).</p> <p>d: gemäß der Spezifikation auf dem Prüfbogen: Neutropenie, Proteinurie, Nierenfunktionsstörung, lymphoide Hyperplasie, Panzytopenie, Thrombopenie, Eisenmangel, leichte Aplasie, Splenomegalie, Leberzytolyse Grad 1 sowie Anzahl anderer Beschwerden</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normbereichs; w: weiblich; vs.: versus</p>
--

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie 302 sind zwischen den Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 48 Jahre alt und zur Hälfte männlich. Leichte Imbalancen zwischen den Studienarmen zeigen sich bei der Verteilung der verschiedenen Abstammungen, z. B. waren 51,5 % im Ravulizumab-Arm bzw. 62,2 % im Eculizumab weißer Abstammung und 23,7 % bzw. 19,4 % asiatischer Abstammung.

Der LDH-Wert zu Studienbeginn lag im Mittel bei etwa 232 U/l. Die mittlere gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße betrug etwa 83 % und die mittlere gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße etwa 60 %. Die Patientinnen und Patienten haben Eculizumab im Mittel für fast 6 Jahre vor der 1. Dosis der Studienmedikation erhalten. Ca. 13 % der Patientinnen und Patienten haben innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat / Vollblut erhalten. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist unklar, ob sie unter der Eculizumab-Behandlung tatsächlich stabil eingestellt waren (siehe Abschnitt 2.6.4.1). Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da dies weniger als 20 % der Patientinnen und Patienten der Studie betrifft. Bei mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten lag mindestens 1 PNH-assoziierte Begleiterkrankung vor, bei z. B. ca. 37 % der Patientinnen und Patienten war diese eine aplastische Anämie (siehe Abschnitt 2.6.4.1).

Auch für die Studie 302 legt der pU nur Informationen zu jemals in der Vorgeschichte aufgetretenen Symptomen vor, allerdings nicht explizit zu Symptomen, die zu Studienbeginn vorlagen (siehe Abschnitt 2.6.4.1).

1 Patientin oder 1 Patient im Ravulizumab-Arm und 3 Patientinnen und Patienten im Eculizumab-Arm brachen die Therapie sowie die Studie ab. Die Gründe dafür waren die Rücknahme der Einwilligungserklärung durch die Patientin oder den Patienten, fehlende Wirksamkeit sowie eine Schwangerschaft.

Tabelle 20 enthält Angaben zur Begleitmedikation, die die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf erhalten haben.

Tabelle 20: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei > 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Charakteristika Kategorie	Ravulizumab	Eculizumab
	N ^a = 97	N ^a = 98
Begleitmedikation ^b , n (%)		
ACE-Hemmer, rein	5 (5,2)	4 (4,1)
Sonstige therapeutische Produkte	6 (6,2)	8 (8,2)
Antazida	2 (2,1)	7 (7,1)
Antidepressiva	8 (8,2)	8 (8,2)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	8 (8,2)	10 (10,2)
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte, keine Steroide	11 (11,3)	15 (15,3)
Antikoagulantien	26 (26,8)	18 (18,4)
Anxiolytika	2 (2,1)	7 (7,1)
Bakterielle Impfstoffe	28 (28,9)	29 (29,6)
Betablocker	4 (4,1)	10 (10,2)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penizilline	55 (56,7)	48 (49,0)
Gallentherapeutika	4 (4,1)	5 (5,1)
Blutzuckersenkende Medikamente, ohne Insuline	5 (5,2)	3 (3,1)
Kalzium	3 (3,1)	6 (6,1)
Corticosteroide für den systemischen Gebrauch, rein ^c	9 (9,3)	2 (2,0)
Hustenstiller, rein	5 (5,2)	8 (8,2)
abschwellende und sonstige Präparate zur nasalen Anwendung	5 (5,2)	4 (4,1)
Direkt wirkende antivirale Mittel	4 (4,1)	6 (6,1)
Laxantien	5 (5,2)	7 (7,1)
Medikamente gegen Magengeschwüre und gastro-ösophageale Refluxkrankheiten	14 (14,4)	23 (23,5)
Schleimlöser, nicht in Kombination mit Hustenstiller	7 (7,2)	6 (6,1)
Hormonelle Verhütungsmittel zur systemischen Anwendung	2 (2,1)	5 (5,1)
Hypnotika und Beruhigungsmittel	3 (3,1)	6 (6,1)
Immunsuppressiva	5 (5,2)	8 (8,2)
Eisenhaltige Zubereitungen	8 (8,2)	4 (4,1)
Cholesterinsenkende Präparate, rein	8 (8,2)	4 (4,1)
Makrolid, Lincosamid und Streptogramm	4 (4,1)	5 (5,1)
Opioide	8 (8,2)	12 (12,2)
Sonstige Analgetika und Antipyretika	35 (36,1)	37 (37,8)
Sonstige antianämische Präparate	5 (5,2)	9 (9,2)
Sonstige Beta-Lactam-Antibiotika	8 (8,2)	5 (5,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei > 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) (Fortsetzung)

Charakteristika Kategorie	Ravulizumab	Eculizumab
	N ^a = 97	N ^a = 98
Chinolon-Antibiotika	16 (16,5)	16 (16,3)
Selektive Kalziumkanalblocker mit hauptsächlich vaskularen Effekten	4 (4,1)	8 (8,2)
Schilddrüsenpräparate	0 (0,0)	8 (8,2)
Topische Produkte gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	5 (5,2)	3 (3,1)
Virale Impfstoffe	20 (20,6)	18 (18,4)
Vitamine A und D, inkl. Kombinationen dieser beiden	5 (5,2)	10 (10,2)
Vitamin B12 und Folsäure	61 (62,9)	60 (61,2)

a: Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen und Patienten. Für die unbehandelten Patientinnen und Patienten (jeweils 1 in jedem Arm) liegen keine Angaben vor.
b: Angaben beziehen sich auf die Begleitmedikation während der randomisierten Studienphase ab dem Zeitpunkt der Randomisierung; Sortierung ohne Anpassung vom pU übernommen
c: Konkrete Angaben dazu, ob es sich um eine kurzfristige Stoßtherapie oder eine Langzeittherapie handelt, liegen nicht vor.

ACE: Angiotensin-converting-Enzym; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Für die eingesetzte Begleitmedikation zeigen sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Etwa 23 % der Patientinnen und Patienten haben eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, Penizilline kamen bei ca. 53 % der Patientinnen und Patienten zum Einsatz, Chinolon-Antibiotika bei ca. 16 % der Patientinnen und Patienten und etwa 62 % der Patientinnen und Patienten erhielten Vitamin B12 und Folsäure. Der Einsatz von begleitenden Maßnahmen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichend umgesetzt angesehen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 21 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
302	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 302 als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten und der behandelnden Personen als hoch bewertet.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - MAVE
 - Fatigue, gemessen anhand des FACIT-Fatigue
 - Transfusionsvermeidung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - Meningokokken-Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3).

Tabelle 22 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	MAVE ^a	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Transfusionsvermeidung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Meningokokken-Infektionen ^c	
302	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	

a: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere

b: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies.

c: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

d: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 23 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 23: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	MAVE ^a	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Transfusionsvermeidung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Meningokokken-Infektionen ^c	
302	N	N	N	H ^d	N	– ^e	N	H ^d	N	

a: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere

b: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies.

c: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

e: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung und SUEs wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse des Endpunkts Meningokokken-Infektionen wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Es ist zwar unklar, anhand welcher Methoden Meningokokken-Infektionen in der Studie 302 nachgewiesen wurden, es ist aber davon auszugehen, dass bei dem Nachweis des spezifischen Erregers wenig Raum für eine subjektive Einschätzung besteht. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten und der Endpunkterheber als hoch bewertet.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund subjektiver Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung als hoch eingestuft. Diese Einschätzungen stimmen im Ergebnis mit der Einschätzung des pU überein.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher nicht.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 24 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs befindet sich in Anhang A.

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ravulizumab		Eculizumab		Ravulizumab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie 302					
Mortalität					
Gesamtmortalität	97	0 (0)	98	0 (0)	–
Morbidität					
MAVE ^b	97	0 (0)	96	0 (0)	–
Fatigue (FACIT-Fatigue- Verbesserung ^c)	97	36 (37,1)	98	33 (33,7)	1,10 [0,75; 1,61]; 0,682
Transfusionsvermeidung ^d	97	85 (87,6)	98	81 (82,7)	1,06 [0,94; 1,19]; 0,529
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten ^e				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	97	85 (87,6)	98	86 (87,8)	–
SUEs	97	4 (4,1)	98	8 (8,2)	0,51 [0,16; 1,62]; 0,253
Abbruch wegen UEs	97	0 (0)	98	0 (0)	–
Meningokokken-Infektionen ^f	97	0 (0)	98	0 (0)	–

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung 95 %-KI asymptotisch; p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>b: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten zu Woche 26</p> <p>d: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von Studienbeginn bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.</p> <p>e: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.</p> <p>f: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pAVK: akuter peripherer Gefäßverschluss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung, SUEs und Meningokokken-Infektionen maximal Hinweise und für die Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue) und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU nimmt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis einer Zusammenschau aller verfügbaren Ergebnisse der Studien 301 und 302 (inklusive deren Extensionsphasen) sowie der Ergebnisse der nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 vor, ohne zwischen den Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 zu differenzieren. Der pU leitet für verschiedene Endpunkte jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Dabei stützt der pU seine Aussagen auf das Vorliegen einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab

gegenüber Eculizumab. Der pU gibt an, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich sei, da in den Studien 301 und 302 für die meisten Endpunkte Nichtunterlegenheitsfragestellungen vorlägen. Auf eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der einzelnen Endpunkte von der des pU abweicht, wird aus diesem Grund im Folgenden verzichtet.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie 302 trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

MAVE

Für den Endpunkt MAVE trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Ereignis auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue, wird die Responderanalyse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 302 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Abbrüche wegen UEs sind in der Studie 302 nicht aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Meningokokken-Infektionen

Der Endpunkt Meningokokken-Infektionen war in der Studie über eine Zusammenfassung von PTs aus dem MedDRA operationalisiert. Dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für diese Operationalisierung sind in der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass keine durch Meningokokken verursachten Infektionen aufgetreten sind.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe auch Abschnitt 2.6.4.3.4):

- Alter bei 1. Dosis der Studienmedikation (18 bis 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Region Asien-Pazifik)
- Transfusionsvorgeschichte innerhalb von 1 Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation (ja vs. nein)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings teils nur für den primären Endpunkt der Studie 302, teils zusätzlich für einige sekundäre Endpunkte.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU legt für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte nur für den Endpunkt Transfusionsvermeidung Subgruppenanalysen vor. Gemäß der beschriebenen Methodik wurde für diesen Endpunkt keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

Für den Endpunkt Fatigue (erhoben anhand des Fragebogens FACIT-Fatigue) liegen zwar Subgruppenauswertungen zur mittleren Veränderung zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) vor, nicht aber für die zur Nutzenbewertung herangezogene Responderanalyse. Aufgrund der fehlenden Ergebnisse zu den jeweiligen Subgruppen konnten keine Interaktionstests berechnet werden.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Abbruch wegen UEs und Meningokokken-Infektionen bleibt das Fehlen von Subgruppenauswertungen ohne Konsequenz, da für diese Endpunkte jeweils keine Ereignisse aufgetreten sind.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ravulizumab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
MAVE ^c	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^d	37,1 % vs. 33,7 % RR: 1,10 [0,75; 1,61]; p = 0,682	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Transfusionsvermeidung ^e	87,6 % vs. 82,7 % RR: 1,06 [0,94; 1,19]; p = 0,529	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten ^f	–	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	4,1 % vs. 8,2 % RR: 0,51 [0,16; 1,62]; p = 0,253	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Meningokokken-Infektionen ^g	0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) (Fortsetzung)

- a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
- b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
- c: definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, andere
- d: Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten zu Woche 26
- e: Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von der Baseline bis Tag 183 der randomisierten Studienphase (Woche 26) keine Transfusion benötigte. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn sie oder er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl aufwies. Patientinnen und Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.
- f: In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.
- g: In der Studie über eine Zusammenfassung von MedDRA-PTs operationalisiert, dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind solche nicht aufgetreten.
- EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 26 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 302 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt.	

In der Studie 302 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau aller von ihm zur Bewertung herangezogenen Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab ableitet. Separate Angaben zur Population der Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung), macht der pU nicht.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Alexion Pharmaceuticals. ALXN1210 versus eculizumab in adult participants with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.05.2019 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056040>.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.08.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002026-36.

Alexion Pharmaceuticals. ALXN1210 versus eculizumab in adult participants with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.05.2019 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03056040>.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab: study ALXN1210-PNH-302; protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab: study ALXN1210-PNH-302; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab: study ALXN1210-PNH-302; clinical study report (primary evaluation period) [unveröffentlicht]. 2018.

Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab; study ALXN1210-PNH-302; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133(6): 540-549.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 27 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 27: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität ^b	Eculizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es lagen nur Daten für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität übertragen werden können. c: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Mit Bezug auf die Leitlinie der DGHO [5] fügt der pU hinzu, dass Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen als Standardtherapie zur Behandlung aller Patientinnen und Patienten mit symptomatischer hämolytischer PNH eingesetzt werden soll. Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei Erwachsenen mit PNH und Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sowie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Die Bewertung des pU soll anhand verschiedener Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgen, die aus Sicht des pU patientenrelevant sind. Mit Verweis auf die Seltenheit der Erkrankung plant der pU, neben RCTs auch Studien mit einem geringeren Evidenzgrad in seine Bewertung einzuschließen.

Die Fragestellung sowie die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind bis auf folgende Aspekte sachgerecht.

Patientenpopulation

Der pU gibt an, seine Bewertung für die Zielpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH durchzuführen.

Der vom pU genannten Zielpopulation wird zugestimmt. Allerdings wird die Zielpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung in die folgenden 2 Patientenpopulationen unterteilt, die in 2 separaten Fragestellungen betrachtet werden:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität
- Fragestellung 2: Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden

Die Aufteilung der Zielpopulation ist darin begründet, dass sich die beiden Patientenpopulationen in ihrem Krankheitsstand voneinander unterscheiden. Während die Population der Fragestellung 1 eine hohe Krankheitsaktivität aufweist (definiert über das Vorliegen von Hämolyse zusammen mit klinischen Symptomen), ist die Population der Fragestellung 2 unter einer Vortherapie klinisch stabil [3].

In Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität bzw. der Behandlungsphase stehen somit unterschiedliche Therapieziele für die Patientinnen und Patienten der beiden Fragestellungen im Vordergrund (Behandlung der hohen Krankheitsaktivität [Fragestellung 1]; Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes [Fragestellung 2]). Auch die Bedeutung bestimmter in den Studien erhobener Endpunkte kann zwischen beiden Populationen unterschiedlich sein.

Aus den genannten Gründen erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen in 2 separaten Fragestellungen.

Intervention und Vergleichstherapie

Der pU nennt als Einschlusskriterium die intravenöse Gabe von Ravulizumab bzw. der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Der pU legt jedoch nicht vorab fest, dass nur solche Studien eingeschlossen werden sollen, in denen unterstützende Maßnahmen in beiden Behandlungsarmen zum Einsatz kommen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die einzuschließenden Studien jeweils geprüft, ob unterstützende Maßnahmen gemäß Leitlinie in den Studien zur Verfügung standen. Der pU nimmt diese Prüfung in den eingeschlossenen RCTs im Rahmen der Beschreibung des Studiendesigns in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers vor.

Bei der Beschreibung des Einschlusskriteriums zur Vergleichstherapie im Text, nicht jedoch in seiner Tabelle zu den Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche, gibt der pU zusätzlich an auch Studien ohne Vergleichstherapie einzuschließen. Diesem Vorgehen wird nicht zugestimmt (siehe dazu die Erläuterungen unter dem Abschnitt Studiendesign).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

Studiendesign

Der pU gibt an aufgrund der Seltenheit der PNH-Erkrankung neben RCTs auch Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad einzuschließen und benennt als Einschlusskriterium klinische Studien und Beobachtungsstudien am Menschen.

Für die Nutzenbewertung werden RCTs herangezogen. Für die vom pU ebenfalls eingeschlossenen nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien wird geprüft inwieweit diese geeignet sind, die Fragestellung der Nutzenbewertung, nämlich die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu beantworten.

Studiendauer

Der pU gibt an aufgrund der Seltenheit der PNH-Erkrankung keine Mindeststudiendauer zu benennen.

Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, werden abweichend vom pU nur Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet. Das Vorgehen des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da keine Studie aufgrund dieses Kriteriums ausgeschlossen wurde.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien und weitere Untersuchungen

Studienlisten des pU

Die Prüfung der Studienlisten des pU für den direkten Vergleich sowie für die weiteren Untersuchungen ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherchen und Suchen in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Für die weiteren Untersuchungen hat der pU eine separate Recherche in bibliografischen Datenbanken nach nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien mit Ravulizumab durchgeführt.

Zudem hat der pU eine gemeinsame Suche in Studienregistern für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Für die weiteren Untersuchungen selektiert der pU das Suchergebnis auf nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien mit Ravulizumab.

Die Recherchen des pU sind nicht reproduzierbar. Dies ist durch mehrere gravierende Mängel bei der Dokumentation begründet, darunter insbesondere:

- MEDLINE, Abschnitt 4-A1, die Trefferzahl in Zeile 21 passt nicht zur angegebenen Syntax (nicht plausibler einzelner Buchstabe „f“)
- MEDLINE und Embase, Abschnitte 4-A1 und 4-A4, ungültige Syntax bei allen Suchzeilenverknüpfungen (es wurden Rautezeichen hinzugefügt)
- MEDLINE und Embase, Abschnitte 4-A1 und 4-A4, es fehlt eine Erläuterung welches Rechercheergebnis selektiert wurde (Es ist unklar, ob für MEDLINE Zeile 29 oder 31 bzw. für Embase Zeile 19 oder 21 selektiert wurde.)
- Abbildung 4-17 (Seite 1259), Flussdiagramm rechnerisch nicht korrekt
- Tabellen 4-10, 4-11 und 4-362, der pU zitiert jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Registereinträgen pro Studie und ordnet der Studie 302 einen falschen Registereintrag aus PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu

Die ersten beiden Punkte liefern Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für die weiteren Untersuchungen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen umfasst keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien zu Ravulizumab (siehe Abschnitte 2.6.3.2 und 2.6.7). Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Ravulizumab und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools für einen direkten Vergleich auf Basis von RCTs zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante direkt vergleichende Studie zu Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Studien ausschließlich Ravulizumab-Arme aufweisen und somit nicht zur Nutzenbewertung geeignet sind, da sie keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen und der pU selbst diese nicht zur Grundlage eines Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht. Zudem liegt für jede Fragestellung 1 direkt vergleichende RCT vor.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der Studienpool des pU umfasst die RCTs 301 und 302. In diese Studien wurden per Einschlusskriterien unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen. Der pU beschreibt die Ergebnisse der beiden Studien separat und nimmt keine Metaanalyse vor, da die Krankheitscharakteristika der beiden Studienpopulationen zu Studienbeginn nicht vergleichbar seien. Er nimmt jedoch keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor und leitet einen Zusatznutzen übergreifend für Patientinnen und Patienten mit PNH ab.

Abweichend vom Vorgehen des pU ergeben sich aus der Tatsache, dass sich die Patientinnen und Patienten in den beiden Studien auf einem unterschiedlichen Krankheitsstand befinden und daher verschiedene Therapieziele haben, für die vorliegende Nutzenbewertung 2 separate Fragestellungen, denen jeweils 1 Studie des Studienpools des pU zugeordnet wird.

Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität

In die vom pU identifizierte Studie 301 wurden nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, definiert über das Vorhandensein von mindestens 1 PNH-assoziierten klinischen Symptom in den 3 Monaten vor Screening sowie einen LDH-Wert $\geq 1,5$ -mal ULN, eingeschlossen. Die Studie 301 ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Einzelne Aspekte der Relevanz der Studie 301 werden in Abschnitt 2.3.1.2 kommentiert.

Fragestellung 2 – klinisch stabil nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung

In die vom pU identifizierte Studie 302 wurden Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Die Studie 302 ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Einzelne Aspekte der Relevanz der Studie 302 werden in Abschnitt 2.4.1.2 kommentiert.

Weitere Untersuchungen

Als weitere Untersuchungen umfasst der Studienpool des pU die Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201. Beide Studien sind nicht randomisierte, nicht kontrollierte

Dosis-Eskalationsstudien von Ravulizumab mit mehreren Kohorten jeweils ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (siehe Abschnitt 2.6.7). Der pU stellt die Ergebnisse zu Ravulizumab aus diesen Studien dar, und zieht diese als unterstützende Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab heran.

Die Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 erlauben keinen Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab und sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die vom pU vorgelegten Daten zu den Ergebnissen dieser Studien werden daher nicht weiter kommentiert.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien 301 und 302 anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements zu beschreiben. Diese Angabe ist adäquat.

Das Design der Studien 301 und 302 ist hinreichend beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich bei der jeweiligen Fragestellung in Abschnitt 2.3.1.2 bzw. 2.4.1.2.

In beiden Studien konnten alle Patientinnen und Patienten nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase an einer Extensionsphase teilnehmen. In dieser erhielten alle Patientinnen und Patienten Ravulizumab. Die Ergebnisse aus den jeweiligen Extensionsphasen, in denen kein Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab gegeben ist, lässt der pU ebenfalls in seine Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab einfließen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Extensionsphasen der Studien 301 und 302 nicht relevant, da kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorliegt. Die vom pU vorgelegten Daten aus den Extensionsphasen der beiden Studien sind daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab geeignet und werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Population

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) eine Reihe von demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulationen. Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika der Studien 301 und 302 sind weitgehend ausreichend. Es fehlt jedoch insbesondere für die Studie 301 die konkrete Angabe, wie viele

Patientinnen und Patienten Symptome zu Studienbeginn hatten – der pU macht bei den Patientencharakteristika nur Angaben zu Symptomen zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Studienbeginn.

Abgrenzung der Studienpopulationen der Studien 301 und 302

Per Einschlusskriterien wurden in die Studien 301 und 302 unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen.

In die Studie 301 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die vorher noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und eine hohe Krankheitsaktivität hatten. Eine hohe Krankheitsaktivität war definiert durch das Vorliegen von mindestens 1 PNH-assoziierten Symptom (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hb-Wert < 10 g/dl], Vorgeschichte eines MAVE, Dysphagie, erektile Dysfunktion, oder zurückliegende Transfusion von Erythrozytenkonzentrat aufgrund der PNH) innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening und einem LDH-Wert $\geq 1,5$ -mal ULN. ULN war in der Studie 301 als 246 U/l definiert. Der LDH-Wert zu Studienbeginn lag bei den Patientinnen und Patienten im Mittel bei etwa 1600 U/l.

Diese Definition einer hohen Krankheitsaktivität wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als adäquat angesehen. Zwar fehlen konkrete Angaben zu den Symptomen zu Studienbeginn; aus den Angaben zu den patientenberichteten PNH-Symptomen geht jedoch hervor, dass bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie 301 Symptome (v. a. Fatigue, Hämoglobinurie und Kurzatmigkeit) auch zu Studienbeginn vorlagen. Vor diesem Hintergrund wird auch die Wertung von Transfusionen als ein Symptom bei der Definition der Studienpopulation nicht als kritisch angesehen, zumal Transfusionen in der Regel aufgrund von Symptomen erfolgen [8]. Patientinnen und Patienten, die trotz einer Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität aufzeigen, wurden in der Studie 301 nicht betrachtet. Diese sind jedoch Teil des Anwendungsgebiets von Ravulizumab [3]. Die Studie 301 lässt somit keine Aussagen für diese Patientinnen und Patienten zu.

In die Studie 302 sollten erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen werden, die klinisch stabil waren, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten einen LDH-Wert $\leq 1,5$ -mal ULN zum Zeitpunkt des Screenings haben. Zudem durfte der LDH-Wert in den 6 Monaten vor Studienbeginn nicht > 2-mal ULN gewesen sein und die Patientinnen und Patienten durften in diesem Zeitraum kein MAVE gehabt haben. ULN war in der Studie 302 als 246 U/l definiert. Der LDH-Wert zu Studienbeginn lag bei den Patientinnen und Patienten im Mittel bei etwa 232 U/l.

Es ist davon auszugehen, dass die in der Studie 302 angelegten Kriterien insgesamt geeignet sind, eine überwiegend klinisch stabil eingestellte Patientenpopulation einzuschließen. Zwar wiesen die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn PNH-Symptome auf; da die Behandlung mit Eculizumab aber keine Heilung der PNH bewirken kann, ist auch nicht zu

erwarten, dass die unter Eculizumab-Behandlung stabil eingestellten Patientinnen und Patienten symptomfrei sind. Allerdings ist anzumerken, dass insgesamt ca. 13 % der Patientinnen und Patienten der Studie 302 im Jahr vor Studienbeginn Transfusionen erhalten haben. Dabei wurden im Mittel etwa 4 Transfusionen pro Patientin bzw. pro Patient verabreicht. Ob diese Patientinnen und Patienten der Studie 302 daher tatsächlich unter der Eculizumab-Behandlung stabil eingestellt waren, ist nicht abschließend zu beurteilen. Da dies jedoch nur einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten der Studie betraf, ist dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Insgesamt sind die Zielpopulationen in den Studien 301 und 302 adäquat abgebildet. Wie bereits beschrieben werden in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend vom pU, die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (Studie 301) für die Fragestellung 1, die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung klinisch stabil sind (Studie 302), für die Fragestellung 2 betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.2).

Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen

Die PNH ist eine heterogene Erkrankung, bei der die Hämolyse oder ein begleitend auftretendes Knochenmarkversagen z. B. im Rahmen einer aplastischen Anämie im Vordergrund stehen kann [5,9,10]. Dominiert die aplastische Anämie allerdings das Krankheitsbild, stellen Ravulizumab und Eculizumab derzeit keine Behandlungsoptionen dar, sondern eine Therapie mit Immunsuppressiva ist angezeigt oder bei schweren bis sehr schweren Formen eine Stammzelltransplantation [3,4,11].

In den Studien 301 und 302 wurden jeweils z. B. zu mehr als 30 % Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine aplastische Anämie vorlag. Da diese Patientinnen und Patienten jedoch für eine Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab infrage kamen (in der Studie 301 Patientinnen und Patienten mit Symptomen der Hämolyse bzw. in der Studie 302 Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, weil sie schon Eculizumab erhalten), ist davon auszugehen, dass es sich um eine PNH-assoziierte aplastische Anämie handelt und die behandlungsbedürftige PNH im Vordergrund steht.

Insgesamt stellt der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer aplastischen Anämie die Relevanz der Studien 301 und 302 nicht infrage.

Patientinnen und Patienten mit Transfusionen vor Studienbeginn

Für die Aufnahme in die Studien 301 und 302 sollte bei den Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 Tagen vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation der Hb-Wert bestimmt werden. Wenn der Hb-Wert ≤ 9 g/dl war und die Patientinnen und Patienten gleichzeitig Anzeichen oder Symptome eines Schweregrads zeigten, der eine Transfusion rechtfertigte, wurde eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat zur Erhöhung des Hb-Wertes über einen im Studienprotokoll nicht näher definierten Schwellenwert verabreicht. Typische Symptome schlossen Angina, Veränderungen des mentalen Zustands (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke), schwere oder verschlechterte

Kurzatmigkeit und schwere oder verschlechterte Fatigue ein. Lag der Hb-Wert ≤ 7 g/dl sollten die Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder von Symptomen eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten. Die Verabreichung von Ravulizumab und Eculizumab ist gemäß den Fachinformationen nicht an eine Vorgabe zum Hb-Wert geknüpft [3,4]. Das Vorgehen in den Studien erscheint jedoch angemessen, da Transfusionen von der PNH-Leitlinie als unterstützende Maßnahme zur Therapie der Hämolyse bei PNH empfohlen werden [5]. Das Verabreichen von Transfusionen aufgrund des Vorhandenseins von Symptomen bei einem Hb-Wert ≤ 9 g/dl ist zudem weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten vereinbar [8]. Ob die Verabreichung von Transfusionen aufgrund eines Hb-Wertes ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorhandensein von Symptomen vollständig der medizinischen Praxis entspricht, ist nicht abschließend zu beurteilen. Da jedoch nur wenige ($< 10\%$) Patientinnen und Patienten in der Studie 301 und keine Patientinnen und Patienten der Studie 302 innerhalb von 5 Tagen vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation eine Transfusion aufgrund eines Hb-Wertes ≤ 7 g/dl erhalten haben, ist dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der Studien 301 und 302 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten in beiden Studien sei in europäischen Zentren behandelt worden und es sei jeweils ein substanzieller Anteil an Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen worden. Das mittlere Alter bei Diagnose in der Studie 301, die Verteilung auf die Alterskategorie 18 bis 65 Jahre und > 65 Jahre in der Studie 301, sowie die Geschlechterverteilung in den Studien 301 und 302 seien mit PNH-Patientinnen und -Patienten des Patientenregisters in Deutschland vergleichbar [12]. Die Studie 302 berücksichtige durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt worden sind, den deutschen Versorgungskontext in besonderer Weise, da die aktuelle deutsche Leitlinie eine Behandlung mit Eculizumab bei hämolytisch symptomatischen Patientinnen und Patienten mit PNH vorsehe. Auch in der Studie 301, in der komplementinhibitornaive Patientinnen und Patienten untersucht wurden, entsprächen die Einschlusskriterien den Behandlungsempfehlungen der deutschen Leitlinie [5].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studien 301 und 302 als hoch, da die Patientinnen und Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet waren. Aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials bewertet der pU das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene für alle Endpunkte ebenfalls als hoch. Zudem nimmt der pU eine übergreifende Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor, ohne zwischen den verschiedenen Endpunkten zu differenzieren.

Diesen Bewertungen wird nicht zugestimmt. Abweichend von der Bewertung des pU wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für beide Studien als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung wird bei der Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Die folgenden Bewertungen beziehen sich auf die Ergebnisse beider Studien. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung und SUEs wird als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Meningokokken-Infektionen ist zwar unklar, anhand welcher Methoden Meningokokken-Infektionen in den Studien nachgewiesen wurden, es ist aber davon auszugehen, dass bei dem Nachweis des spezifischen Erregers wenig Raum für eine subjektive Einschätzung besteht. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunkts ebenfalls als niedrig bewertet. Aufgrund subjektiver Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue (FACIT-Fatigue) sowie Abbruch wegen UEs als hoch bewertet.

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) führt der pU neben der fehlenden Verblindung als weiteren Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial an, dass aufgrund fehlender Werte zu einzelnen Erhebungszeitpunkten das ITT-Prinzip verletzt sein könnte. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten nur für wenige Patientinnen und Patienten Angaben fehlen (maximal fehlende Werte zu einem Zeitpunkt: Studie 301: Ravulizumab 4,0 % vs. Eculizumab 1,7 %; Studie 302: Ravulizumab 3,1 % vs. Eculizumab 7,1 %). Aufgrund der geringen Anteile an fehlenden Werten wird nicht angenommen, dass dies zum hohen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Responderanalysen zum Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) beiträgt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien 301 und 302 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Effektschätzungen

Für die Responderanalysen zum Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) sowie für die Analysen zum Endpunkt Transfusionsvermeidung stellt der pU die Ergebnisse für das Effektmaß Risikodifferenz dar. Für den Endpunkt MAVE sowie für den Endpunkt SUEs stellt der pU keine Effektschätzungen dar. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert für diese Endpunkte auf dem Effektmaß relatives Risiko (RR). Daher wurden für diese Endpunkte sofern möglich eigene Berechnungen für das RR durchgeführt.

Metaanalysen

Der pU gibt an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der 2 identifizierten Studien aufgrund einer unzureichenden Vergleichbarkeit der Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn nicht erfolgte. Demzufolge beschreibt er keine Methodik zur Durchführung von Metaanalysen. Diesem Vorgehen wird zugestimmt (siehe Abschnitt 2.6.2).

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, welche Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Der pU legt Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Hämolyse, Transfusionsvermeidung, Fatigue (FACIT-Fatigue) und Hb-Stabilisierung vor.

Die Endpunkte Hämolyse und Hb-Stabilisierung werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.6.4.3.2). Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) legt der pU nur für die nicht herangezogene Operationalisierung als mittlere Änderung zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) Sensitivitätsanalysen vor. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung daher nicht relevant und werden nicht kommentiert.

Die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Transfusionsvermeidung a) anhand der Per-Protocol-Auswertung, b) auf Basis einer anderen Kategorisierung des Stratifizierungsmerkmals Transfusionsvorgeschichte, c) auf Basis einer angepassten Definition von Transfusionsvermeidung unabhängig von den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien sowie d) auf Basis einer Analyse ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsgruppen stellen das Ergebnis der primären Analyse anhand der ITT-Population nicht infrage.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien 301 und 302 wurden Todesfälle im Rahmen der UEs ausgewertet. Auch in Modul 4 A beschreibt der pU Todesfälle bei den UEs und wertet die Mortalität nicht als separaten Endpunkt aus. Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Gesamtmortalität ausschließlich der Endpunktkategorie Mortalität und nicht der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zugeordnet.

Morbidität

- Hämolyse, erhoben mittels Messung des LDH-Wertes: nicht eingeschlossen

Der pU sieht die Hämolyse, gemessen über den LDH-Wert, als einen validen und patientenrelevanten Endpunkt an. Er beschreibt, dass eine klassische PNH, bedingt durch die Hämolyse mit einem erhöhten LDH-Wert einhergehe [9,10], weshalb dieser als ein biochemischer Marker für eine Hämolyse diene [13]. Auch von den Leitlinien sei der LDH-Wert als diagnostischer Hämolyse-Parameter festgesetzt worden [5]. Weiterhin führt der pU mit Verweis auf eine prospektive Beobachtungsstudie (International PNH Registry [14]) und eine retrospektive Analyse koreanischer Registerdaten [15,16] an, dass ein LDH-Wert $\geq 1,5$ -mal ULN mit einer erhöhten Prävalenz an Symptomen einhergehe und eine direkte Korrelation mit einem erhöhten Thrombose- und Mortalitätsrisiko gezeigt worden sei.

Der Argumentation des pU wird nicht zugestimmt. Als patientenrelevant ist ein Endpunkt dann anzusehen, wenn dieser abbildet, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt [7]. Die Operationalisierung des vom pU betrachteten Endpunkts Hämolyse beruht jedoch allein auf der Erhebung des Laborwerts LDH.

Damit ein Endpunkt in der Nutzenbewertung als Surrogat für Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und dem patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [17]. Die vom pU vorgelegte Beobachtungsstudie bzw. retrospektive Analyse ist für einen solchen Nachweis nicht geeignet.

Die vorliegende Operationalisierung zur Erhebung der Hämolyse über die Messung des LDH-Wertes wird daher nicht als patientenrelevant angesehen und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität sowie für die Morbidität MAVe und Fatigue (FACIT-Fatigue) wurden zudem in den 2 Studien direkt erhoben. Beide

Studien waren allerdings, sowohl von der Studiendauer als auch von der Studiengröße her, nicht darauf ausgelegt, einen Effekt für die Endpunkte Gesamtmortalität und MAVE zeigen zu können.

- Durchbruchhämolyse (DBH), erhoben über das Auftreten von Symptomen verknüpft mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Wertes: nicht eingeschlossen

Eine DBH war in den Studien 301 und 302 definiert als mindestens 1 neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Anämie [Hb-Wert < 10 g/dl], ein MAVE, Dysphagie oder erektile Dysfunktion). Gleichzeitig musste bei den Patientinnen und Patienten ein um das ≥ 2 -fache der ULN erhöhter LDH-Wert vorliegen, nachdem unter der Therapie zuvor ein LDH-Wert von < 1,5-mal ULN zu beobachten war.

Der pU zitiert die Publikation von Röth 2018, laut der die DBH-Definition anhand publizierter Fachliteratur und Konsultation mit Experten etabliert wurde [18]. Er führt an, dass die DBH durch die Kombination der Symptomatik mit dem LDH-Wert als Hämolyseparameter eine krankheitsspezifische Komplikation repräsentiere, die in dieser Form nur bei PNH-Patientinnen und -Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftrete. Das Auftreten einer DBH unter Therapie bedeute die Rückkehr der PNH-bedingten Symptome, die mit einer hohen Krankheitslast einhergingen [9]. Zudem könne durch eine geringere Häufigkeit von DBH das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen und Folgeschäden vermieden werden und der durch diese Komplikationen bedingte Therapiebedarf verringert werden.

Es ist richtig, dass die Symptome, die letztlich zu einer DBH führen, patientenrelevant sind. Wie vom pU beschrieben, soll durch die Kopplung der Symptome an die Erhöhung des LDH-Werts auf das ≥ 2 -fache der ULN (nachdem dieser unter der Therapie < 1,5-mal ULN gelegen hatte) erreicht werden, dass insbesondere die mit der Krankheit assoziierten Symptome erfasst werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch infrage gestellt, inwieweit tatsächlich die Erfassung aller dieser Symptome durch die vom pU angewandte Operationalisierung (Erhebung von Symptomen verknüpft mit gleichzeitiger Erhöhung des LDH-Werts) gewährleistet ist.

Dass die vollständige Erfassung der oben beschriebenen Symptome nicht gewährleistet ist, wird in der Studie 301 z. B. an der Anzahl der aufgetretenen MAVE deutlich. Ein MAVE stellt gemäß obiger Definition ein mögliches Symptom der DBH dar. In der Studie 301 traten insgesamt 3 MAVE auf. Dabei handelte es sich um 2 tiefe Venenthrombosen sowie 1 mesenteriale Venenthrombose, die mit hoher Wahrscheinlichkeit als krankheitsbedingte Ereignisse anzusehen sind. Von diesen 3 MAVEs wurde jedoch kein Ereignis als DBH gewertet, was sich daraus ergeben muss, dass das gleichzeitig zu erfüllende Kriterium für den Verlauf des LDH-Wertes nicht gegeben war. Inwiefern diese unvollständige Erfassung auch für andere Symptome zutrifft, geht aus den Unterlagen nicht hervor.

Insgesamt wird die DBH aus den beschriebenen Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Transfusionsvermeidung: eingeschlossen

Die Transfusionsvermeidung war in den Studien 301 und 302 definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde in den Studien verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Wert ≤ 9 g/dl aufwies und gleichzeitig Anzeichen oder Symptome eines Schweregrads zeigte, der eine Transfusion rechtfertigte. Typische Symptome schlossen dabei Angina, Veränderungen des mentalen Zustandes (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke), schwere oder verschlechterte Kurzatmigkeit und schwere oder verschlechterte Fatigue ein. Patientinnen oder Patienten mit einem Hb-Wert von ≤ 7 g/dl erhielten unabhängig von der Präsentation klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat. Als weitere Operationalisierungen betrachtet der pU die Anzahl der Transfusionen und der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten.

Der pU begründet die Patientenrelevanz des Endpunkts damit, dass Transfusionen mit Risiken und dann meist schwerwiegenden Symptomen (z. B. aufgrund von transfusionsbedingten Infektionen [19], allergischen oder hämolytischen Transfusionsreaktionen [20,21]) einhergehen können. Zudem sei bei Patientinnen und Patienten mit myelodysplastischem Syndrom gezeigt worden, dass die Unabhängigkeit von Transfusionen mit einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehe. Diese Daten seien aufgrund einer vergleichbaren Transfusionsabhängigkeit sowie eines jeweils ausgeglichenen Geschlechterverhältnisses und Altersspektrums in den untersuchten Patientenpopulationen auf Patientinnen und Patienten mit PNH übertragbar [5,22,23]. Des Weiteren verweist der pU auf die Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [8], gemäß der die Behandlung einer Anämie ursächlich erfolgen solle und eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion die Exposition mit Fremdblut vermindern solle.

Das Vorgehen zur Verabreichung von Transfusionen in den Studien stimmt weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten überein [8]. Transfusionen werden in der Regel aufgrund von Symptomen verabreicht. Die Vermeidung von Transfusionen bedeutet zum einen das Fehlen von Symptomen, die einen Anlass zu einer Transfusion darstellen, und zum anderen die Vermeidung von Folgekomplikationen, die nach einer Transfusion auftreten können. Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wird zur Nutzenbewertung herangezogen.

- Klinische Manifestation der PNH: nicht eingeschlossen

Die klinische Manifestation der PNH wurde in den Studien 301 und 302 sowohl über einen patientenberichteten PNH-Symptomfragebogen erhoben, als auch durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt dokumentiert.

- Patientenberichteter PNH-Symptomfragebogen

Der patientenberichtete PNH-Symptomfragebogen fragt das Auftreten von 10 festgelegten Symptomen innerhalb der letzten Woche ab (Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Kopfschmerzen, Fatigue, abdominale Schmerzen, Verwirrtheit, erektile Dysfunktion, Probleme beim Schlucken). Zusätzlich sind 2 Felder zur Abfrage von weiteren Symptomen vorhanden, die Patientinnen und Patienten im Freitext angeben können. Die Patientenrelevanz ergibt sich für den pU daraus, dass die in diesem Endpunkt erfassten Symptome charakteristisch für die Erkrankung der PNH seien und mit einer hohen Krankheitslast einhergehen.

Der Fragebogen sieht zunächst die Angabe dazu vor ob das jeweilige Symptom in der letzten Woche aufgetreten ist. Wenn das Symptom vorlag, wird mit 3 weiteren Skalen die Häufigkeit des Auftretens des Symptoms (4-Punkte-Skala von „selten“ bis „fast durchgehend“), der Schweregrad des Symptoms (4-Punkte-Skala von „leicht“ bis „sehr schwer“) und das mit dem Symptom verbundene Leiden (5-Punkte-Skala von „überhaupt keins“ bis „sehr groß“) abgefragt. Der Fragebogen sollte in den Studien 301 und 302 zu jeder Visite (alle 2 Wochen) von den Patientinnen und Patienten ausgefüllt werden. In Modul 4 A des Dossiers stellt der pU Post-hoc-Auswertungen ausschließlich zum Vorhandensein der einzelnen Symptome dar. Auswertungen zu den mit den 3 Skalen abgefragten Häufigkeit des Auftretens, dem Schweregrad und dem mit dem Symptom verbundenen Leiden berichtet der pU nicht.

Der patientenberichtete PNH-Symptomfragebogen ist als nicht validiert anzusehen und wird abweichend vom pU nicht zur vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Der pU macht weder Angaben zur Entwicklung und Validität des Fragebogens, noch dazu, wie der Fragebogen ausgewertet werden soll. Insbesondere fehlen Informationen, ob gemäß der Entwicklung des Fragebogens z. B. vorgesehen ist, die 3 Skalen pro Symptom einzeln auszuwerten, oder ob je Symptom ein Gesamtscore aus den 3 zugehörigen Skalen gebildet werden soll. Vor diesem Hintergrund erscheint die alleinige Auswertung des Vorhandenseins / Nichtvorhandenseins der einzelnen Symptome nicht sinnvoll, da theoretisch viele Auswertungsoptionen möglich sind, aber keine a priori festgelegt war.

Die Erhebung des patientenberichteten PNH-Symptomfragebogens wurde zudem im Zuge von Protokolländerungen in den beiden Studien 301 und 302 ab dem 23.10.2017 eingestellt. Dies erfolgte mit der Begründung, so den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patientinnen und Patienten zu reduzieren. Diese Begründung wird vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns kritisch gesehen.

Zudem geht aus den Unterlagen hervor, dass in der Studie 301 ein Teil der Patientinnen und Patienten erst 3 Monate vor dem Stopp der Erhebung des Fragebogens eingeschlossen wurde. In der Studie 302 wurde ein Teil der Patientinnen und Patienten sogar erst ca. 1 Monat vor dem Stopp der Erhebung des Fragebogens eingeschlossen und selbst die 1. Patientin bzw. der 1. Patient wurde nur 4-5 Monate vorher eingeschlossen. In beiden Studien wurden die Daten des Fragebogens für einen Teil der Patientinnen und Patienten somit maximal über die genannten Zeiträume erfasst. Daher ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in den beiden Studien Daten über einen Zeitraum von 26 Wochen vorliegen und warum in die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Woche 26 fast alle randomisierten Patientinnen und Patienten eingingen, zumal der pU angibt, dass das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt wurde.

Insgesamt wird der patientenberichtete PNH-Symptomfragebogen insbesondere aufgrund der fehlenden Angaben zu geplanten Auswertungsarten sowie der unklaren Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die tatsächlich Daten über einen Zeitraum von 26 Wochen vorliegen, abweichend vom pU, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

- PNH-Symptomfragebogen, durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt dokumentiert

In den Studien 301 und 302 wurde das Vorhandensein / Nichtvorhandensein einer Auswahl an Symptomen (Fatigue, Brustschmerz, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion, roter/dunkler Urin und Hämoglobinurie) auch durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt zu jeder Studienvisite dokumentiert. Hierbei ist jedoch unklar, wie diese Erhebung genau erfolgte, d. h. ob diese allein auf der Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes beruht oder ob die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt diese durch Befragung der Patientin bzw. des Patienten dokumentiert hat. Zudem bleibt unklar, ob die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt die genannten Symptome systematisch beurteilt hat oder nur die bei der Patientin bzw. dem Patienten zur Visite auffälligen Symptome erfasst hat und ob Symptome über die oben definierte Auswahl hinaus erfasst werden konnten. Insgesamt wird daher auch die Dokumentation der klinischen Manifestation der PNH durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt, abweichend vom pU, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

- Fatigue, erhoben über die FACIT-Fatigue-Skala: eingeschlossen

Die FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) wurde sowohl in der Studie 301 als auch in der Studie 302 eingesetzt und ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue (Erschöpfung) bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde [24,25]. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Die Auswertung erfolgt auf Basis des Gesamtscores, der aus den 13 Items gebildet wird.

Der pU legt neben Auswertungen zur mittleren Veränderung der Fatigue zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) gegenüber dem Studienbeginn auch

Responderanalysen basierend auf einer Minimal important Difference (MID) von 3 Punkten vor, zu der er sich auf die Arbeiten von Cella 2002 und 2005 bezieht [24,26]. Diese Auswertung war in den Studien 301 und 302 a priori geplant. Abweichend vom Vorgehen des pU werden daher ausschließlich die Responderanalysen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Hb-Stabilisierung: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt war in den Studien 301 und 302 als das Vermeiden eines Absinkens des Hb-Spiegels von ≥ 2 g/dl ab Studienbeginn bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis zu Woche 26 definiert. Der pU legt Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Stabilisierung sowie zur Veränderung des Hb-Spiegels vor.

Der pU schätzt die Hb-Stabilisierung als unmittelbar patientenrelevant ein. Er beschreibt, dass Anämie ein charakteristisches Symptom von PNH sei [9,10] und etwa 88 % der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der PNH-Diagnose Anzeichen einer Anämie zeigten [27]. Er beschreibt die Symptome einer Anämie und schlussfolgert, dass eine Anämie die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen könne. Zudem führt er an, dass der Hb-Spiegel als diagnostischer Parameter für Anämie herangezogen werde [28] und ein rapides Absinken des Hb-Spiegels mit schweren Symptomen einhergehe [29].

Es wird nicht infrage gestellt, dass das Absinken des Hb-Spiegels bzw. das Auftreten einer Anämie ein Merkmal einer PNH ist. Für die Patientinnen und Patienten ist jedoch nicht der gesunkene Hb-Spiegel bzw. die Anämie selbst spürbar, sondern das Auftreten der damit verbundenen Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt messbar sind. Die Erhebung des Hb-Spiegels allein ist nicht patientenrelevant, zumal die vom pU angeführte Quelle Ludwig 2001 [29] beschreibt, dass Symptome einer Anämie nicht allein anhand des Hb-Wertes vorausgesagt werden können. Der vorliegende Endpunkt, der sich rein auf die Auswertung des Laborwertes Hb stützt, wird abweichend vom pU nicht als patientenrelevant angesehen und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- MAVE: eingeschlossen

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) wurden in den Studien 301 und 302 im Rahmen der Erhebung von UEs dokumentiert. Ein MAVE war in den Studien 301 und 302 a priori als eines der folgenden Ereignisse definiert: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose und andere.

Der pU begründet die Patientenrelevanz dieses Endpunkts damit, dass Thrombosen die häufigste und am meisten gefürchtete Komplikation bei Patientinnen und Patienten mit PNH darstellen und eine Thromboembolie die häufigste Todesursache bei Patientinnen und Patienten mit PNH sei [30]. Aufgrund des grundsätzlich verstärkten Auftretens von Thrombosen in verschiedenen anatomischen Regionen bei Patientinnen und Patienten mit PNH und den daraus resultierenden Symptomen ordnet der pU den Endpunkt der Kategorie Morbidität zu.

Der Einschätzung des pU wird zugestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird, entsprechend dem Vorgehen des pU, der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem MAVE herangezogen.

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): ergänzend in Anhang B dargestellt

In den Studien 301 und 302 wurde der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, 5 Funktionsskalen sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus), die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird [31]. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen eine Verbesserung, bei den Symptomskalen jedoch eine Verschlechterung. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU beschreibt die Ergebnisse zu allen Skalen unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der pU beschreibt, dass der EORTC QLQ-C30 zwar primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatientinnen und -patienten verwendet werde, dass aber Funktionsniveau und Lebensqualität auch bei PNH-Patientinnen und -Patienten eingeschränkt seien und die im EORTC QLQ-C30 abgefragten Symptome, insbesondere Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe auch für PNH-Patientinnen und -Patienten charakteristisch seien [5,14]. Mit Verweis auf die Publikation von Weitz 2013 [25] führt der pU an, dass der EORTC QLQ-C30 laut Patientenbefragungen relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von PNH-Patientinnen und -Patienten adäquat abbilde. Zudem sei der EORTC QLQ-C30 in den Zulassungsstudien von Eculizumab zur Messung der Lebensqualität angewendet worden [32,33]. Daher sei der EORTC QLQ-C30 zur Erfassung des Funktionsniveaus, der Symptomatik und der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit PNH valide.

Der Einschätzung des pU zur Validität des EORTC QLQ-C30 im Anwendungsgebiet wird nicht zugestimmt. In der vom pU angeführten Studie Weitz 2013 [25] wurden Patientinnen und Patienten mit PNH zur Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 befragt. Die Autoren

kommen zwar zu dem Ergebnis, dass das Instrument grundsätzlich geeignet ist, um Daten zu Morbidität und Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit PNH zu erheben. Allerdings weisen die Autoren gleichzeitig darauf hin, dass von den befragten Patientinnen und Patienten zusätzliche Aspekte vorgeschlagen wurden, die die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patientinnen und Patienten mit PNH erhöhen könnten.

Zudem wurden in einer Untersuchung von Groth 2017 [34] Patientinnen und Patienten mit PNH und / oder aplastischer Anämie für die Entwicklung eines neuen Fragebogens ebenfalls zu Aspekten der Erkrankung und deren Wichtigkeit befragt. Von den Autoren wurde dann geprüft, inwieweit diese im EORTC QLQ-C30 enthalten sind. Die Autoren sehen die Verwendung des EORTC QLQ-C30 im Ergebnis als kritisch an und fordern die Entwicklung eines neuen Instruments für die Population der Patientinnen und Patienten mit PNH und / oder aplastischer Anämie. Insbesondere schlussfolgern die Autoren, dass 12 Items des EORTC QLQ-C30 von Patientinnen und Patienten mit PNH nicht als wichtig bewertet werden. Darunter waren sowohl Items zu Symptomen (wie z. B. Diarrhö, Nausea, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Verstopfung) als auch einzelne Items der Funktionsskalen zur körperlichen, emotionalen, kognitiven sowie sozialen Funktion. Zudem seien weitere für Patientinnen und Patienten mit PNH wichtige Lebensqualitätsaspekte (z. B. ständige Angst vor Infektionen, Abhängigkeit von zeitaufwendigen Therapien) im EORTC QLQ-C30 nicht abgebildet.

Insgesamt ist aufgrund der unterschiedlichen Einschätzungen der beiden Publikationen Weitz 2013 [25] und Groth 2017 [34] unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die Morbidität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Da sich in den Studien 301 und 302 weder für die Symptomskalen noch für die Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen zeigen, hat dies keine fazitrelevanten Auswirkungen. Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 werden ergänzend in Anhang B dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus): ergänzend in Anhang B dargestellt

In den Studien 301 und 302 wurde der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erhoben. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet der EORTC QLQ-C30 die Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Auch zu den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus liegen – wie unter dem Endpunkt zur Symptomatik beschrieben – unterschiedliche Einschätzungen dazu vor, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Da sich in den Studien 301 und 302 weder für die Symptomskalen noch für die Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen zeigen, hat dies keine fazitrelevanten Auswirkungen. Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 werden ergänzend in Anhang B dargestellt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 oder Grad 4): nicht eingeschlossen

Das CTCAE Klassifikationssystem wurde für die Erfassung der Schweregrade von UEs in onkologischen Studien entwickelt. Die Einstufung der Ereignisse als \geq Grad 3 wird dabei als schweres UE gewertet. Der pU adressiert im Dossier nicht, ob die Schweregradeinteilung nach CTCAE auch auf die vorliegende Indikation PNH anwendbar ist. Der Endpunkt wird somit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen, mit Abweichungen von der Auswahl des pU

Der pU zieht in Modul 4 A aufgrund der durch die Hemmung des Komplementsystems bedingten erhöhten Anfälligkeit für Infektionen (insbesondere durch Meningokokken) folgende Ereignisse als UEs von besonderem Interesse heran: Meningokokken-Infektionen, Sepsis, schwere Infektionen, Aspergillose und Infusionsreaktionen. Als weitere UEs von besonderem Interesse beschreibt er schwere Hautreaktionen, Herzerkrankungen (einschließlich Kammerflimmern) und Angioödem. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in die Auswertung der UEs von besonderem Interesse jeweils eine Auswahl verschiedener PTs einbezogen wurde. Welche PTs konkret für die einzelnen UEs von besonderem Interesse betrachtet wurden, ist allerdings unklar.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Meningokokken-Infektionen

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle Infektionen, die durch Meningokokken verursacht werden, relevant. Bei der Auswertung des pU von Meningokokken-Infektionen im Rahmen der UE von besonderem Interesse, ist unklar, welche PTs in die Auswertung einbezogen wurden. Es ist aus den Studienunterlagen jedoch ersichtlich, dass insgesamt keine durch Meningokokken verursachten Infektionen aufgetreten sind.

- Immunogenität: nicht eingeschlossen

Der pU sieht den Endpunkt Immunogenität, definiert als Bildung von körpereigenen Antikörpern gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel, als patientenrelevanten Endpunkt an. In den Studien 301 und 302 wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation mittels Bluttests erfasst.

Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt nicht die Bildung von Antikörpern an sich ein patientenrelevantes Ereignis dar, sondern vielmehr die für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder Nebenwirkungen, die aufgrund dessen auftreten können. Daher wird der Endpunkt Immunogenität nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen und, abweichend vom pU, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 bzw. Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird für stetige Endpunkte zugestimmt. Für binäre Endpunkte berechnet der pU die Interaktionstests in einer logistischen Regression für das Effektmaß Odds Ratio. Für die vorliegende Bewertung wird zur Überprüfung der Ergebnisse ein Test auf aggregierter Ebene unter Verwendung des RR durchgeführt (Q-Test), wenn der entsprechende vom pU vorgelegte Interaktionstest statistisch signifikant ist bzw. die Signifikanzschwelle von 0,05 nicht wesentlich überschreitet. Subgruppenanalysen werden dabei durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A mehrere Subgruppenmerkmale, die teils nur für den primären Endpunkt der jeweiligen Studie, teils für den primären Endpunkt und einige sekundäre Endpunkte der jeweiligen Studie a priori festgelegt waren. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende potenzielle Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter bei 1. Dosis der Studienmedikation (18 bis 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (in der Studie 301: Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Region Asien-Pazifik vs. Lateinamerika; in der Studie 302: Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Region Asien-Pazifik)

- Transfusionsvorgeschichte innerhalb von 1 Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation (in der Studie 301: 0 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs. 1 bis 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs. > 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten; in der Studie 302: ja vs. nein)

Für die Studie 301, in der die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Zeichen für eine hohe Krankheitsaktivität unter anderem zu Studienbeginn einen LDH-Wert $\geq 1,5$ -mal ULN aufweisen mussten, führt der pU auch eine Subgruppenanalyse nach LDH-Wert zum Zeitpunkt des Screenings (1,5-mal ULN bis < 3-mal ULN vs. ≥ 3 -mal ULN) durch. Ein LDH-Wert $\geq 1,5$ -mal ULN sei mit einem erhöhten Thrombose- und Mortalitätsrisiko assoziiert, gehe mit einer erhöhten Prävalenz von Symptomen einher und Patientinnen und Patienten mit einem solch erhöhten LDH-Wert hätten mehr zurückliegende Thrombosen [14]. Aus diesen Gründen spiegeln die LDH-Werte die Krankheitsschwere bei Patientinnen und Patienten mit PNH wieder.

Abweichend von der Einschätzung des pU wird der LDH-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als Subgruppenmerkmal herangezogen. Der Grund dafür ist, dass dieser als alleiniges Kriterium nicht als ausreichendes Maß für die Krankheitsschwere eingeschätzt wird. Dies stimmt mit der Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) überein, die zudem die Grenze von LDH > 1,5-mal ULN als zu niedrig und zu unspezifisch ansieht, um als einziges Kriterium für Behandlungsentscheidungen oder für eine Definition der Zielpopulation zu dienen [35].

Als Annäherung an ein Maß für die Krankheitsschwere wird hingegen die Transfusionsvorgeschichte angesehen und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Subgruppenmerkmal betrachtet. In der Studie 301, in die Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität eingeschlossen wurden, nimmt der pU eine Unterteilung nach transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten (0 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs. 1 bis 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs. > 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten) vor. Dabei ist allerdings gerade die mittlere Gruppe sehr heterogen, da sich in dieser sowohl Patientinnen und Patienten mit 1 Transfusion als auch mit regelmäßigen Transfusionen befinden, und zudem Patientinnen und Patienten mit 1 Transfusion aber mehreren Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. Eine Betrachtung des Subgruppenmerkmals „Transfusion in der Vorgeschichte“ anhand der Kriterien „ja vs. nein“, so wie in der Studie 302 definiert, ist daher eine geeignetere Aufteilung.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen sind in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3 und 4.3.2.4) des Dossiers dargestellt. Er beschreibt die Ergebnisse seiner beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201.

Die Studie ALXN1210-PNH-103 [18] ist eine offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosis-Eskalationsstudie zur Bewertung der Verträglichkeit, klinischen Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der intravenösen Behandlung mit Ravulizumab. In die Studie wurden 13 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die noch nie zuvor mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und deren mittlerer LDH-Wert zu Screening ≥ 3 -mal ULN war. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in 3 Kohorten aufgeteilt, in denen unterschiedliche Induktionsdosen bzw. Erhaltungsdosen von Ravulizumab verabreicht wurden. Dabei handelte es sich jeweils nicht um die zulassungskonforme Dosis von Ravulizumab. Der pU stellt die Ergebnisse dieser Studie deskriptiv dar.

Bei der Studie ALXN1210-PNH-201 [18] handelt es sich ebenfalls um eine offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie mit steigenden Mehrfachdosen zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der intravenösen Behandlung mit Ravulizumab. Eingeschlossen wurden 26 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und deren mittlerer LDH-Wert zu Screening ≥ 3 -mal ULN war. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in 4 Kohorten aufgeteilt, in denen unterschiedliche Induktionsdosen und Erhaltungsdosen von Ravulizumab in verschiedenen Dosisintervallen verabreicht wurden. Dabei handelte es sich jeweils nicht um die zulassungskonforme Dosis von Ravulizumab. Der pU stellt auch die Ergebnisse dieser Studie deskriptiv dar.

Obwohl der pU für beide Studien keinen Vergleich zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchführt, beschreibt er die Ergebnisse der Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 zur Behandlung mit Ravulizumab trotzdem als unterstützende Evidenz bei der Ableitung des Zusatznutzens. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. In keiner der beiden Studien findet ein Vergleich von Ravulizumab zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab statt. Demnach sind die Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen dieser Studien werden daher nicht weiter kommentiert.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab die RCTs 301 und 302 heranzuziehen. Diese ordnet er der Evidenzstufe Ib zu. Zudem gibt er an die nicht randomisierten, nicht kontrollierten Dosis-Eskalationsstudien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 unterstützend heranzuziehen, um die Evidenz zur Wirksamkeit von Ravulizumab bei der sehr seltenen PNH-Erkrankung vollumfänglich darzustellen. Diese beiden Studien ordnet er der Evidenzstufe IIb zu.

Der pU bewertet die Qualität aller 4 von ihm herangezogenen Studien als hoch. Die Daten der Extensionsphasen der Studien 301 und 302 liefern aus Sicht des pU zudem Evidenz zu Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab. Das Verzerrungspotenzial der Studien 301 und 302 sei aufgrund des offenen Studiendesign und des fehlenden Kontrollarms in der Extensionsphase insgesamt als hoch einzuschätzen. Dennoch sei die Aussagekraft der Ergebnisse hoch, da das in den Studien angewendete Therapieregime, inklusive der Häufigkeit von Infusionen, durch die fehlende Verblindung exakt den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation entspreche.

Das Verzerrungspotenzial der Kohortenstudien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 sei aufgrund des offenen, nicht randomisierten Studiendesigns ebenfalls als hoch zu bewerten. Diese lieferten aufgrund der hohen Studienqualität jedoch supportive Evidenz. Auch die Validität der im Dossier dargestellten Endpunkte sei als hoch einzuschätzen. Insgesamt sieht der pU die Aussagekraft der Nachweise daher als hoch an.

Bezüglich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials sowie der Patientenrelevanz der Endpunkte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCTs 301 und 302 wird dem pU nur in Teilen zugestimmt (siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2). Zudem werden die Ergebnisse der Extensionsphasen der Studien 301 und 302 sowie die nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 nicht zur Bewertung herangezogen, da jeweils kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist (siehe Abschnitte 2.6.4.1 und 2.6.7).

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU für Ravulizumab bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH unabhängig vom Krankheitsstand einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Dies begründet der pU mit einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei den von ihm betrachteten Endpunkten der Morbidität (Hämolyse, Durchbruchhämolyse, Transfusionsvermeidung, patientenberichtete Kurzatmigkeit, Fatigue) und der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Skalen globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, körperliche Funktion und Fatigue), für die er jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableitet, sowie mit dem aus seiner Sicht guten Sicherheitsprofil von Ravulizumab. Zusätzlich führt der pU an, dass die geringere Häufigkeit der Infusionen zu einer geringeren Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten führe.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen von Ravulizumab basiert auf einer Zusammenschau der Ergebnisse aus den randomisierten Studienphasen und den nicht vergleichenden Extensionsphasen der Studien 301 und 302 sowie den Ergebnissen aus den nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201.

Der pU betont, dass trotz der Seltenheit der PNH-Erkrankung 2 RCTs der Evidenzstufe Ib zum direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab über einen angemessenen Zeitraum von 26 Wochen vorlägen. Darüber hinaus stünden Daten zur Beurteilung von Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab für weitere 26 Wochen aus den Extensionsphasen dieser Studien zur Verfügung. Da die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit der PNH-Erkrankung erschwert sei, seien die Studien 301 und 302 als Nichtunterlegenheitsstudien geplant und durchgeführt worden, sodass eine Testung auf Überlegenheit a priori nicht für alle Endpunkte geplant gewesen sei. Daher sei bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens insbesondere die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zu berücksichtigen, eine Quantifizierung des Ausmaßes auf Basis der Daten aus den Studien 301 und 302 sei nicht möglich. Weiter gibt der pU an die Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 als unterstützende Evidenz zu betrachten.

Abweichend vom pU werden jeweils nur die Ergebnisse der randomisierten Studienphase der Studie 301 (für Fragestellung 1) bzw. der Studie 302 (für Fragestellung 2) zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab herangezogen. Die Extensionsphasen der Studie 301 und 302 sowie die nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 werden nicht herangezogen, da diese jeweils keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studien 301 und 302, wobei die unterschiedlichen Krankheitsstände der eingeschlossenen Patientenpopulationen in 2 verschiedenen Fragestellungen betrachtet werden. Zudem ergeben sich in der vorliegenden Nutzenbewertung Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz, Validität und Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Insgesamt ergibt sich weder für erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH mit Hämolyse zusammen mit

1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (Fragestellung 1) noch für erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (Fragestellung 2), ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, sind in den Abschnitten 2.3.3, 2.4.3 und 2.5 dargestellt.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ravulizumab eingesetzt.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.5.2 zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen „nicht zutreffend“ an.

Im Dossier (Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3, weitere Untersuchungen) legt der pU jedoch 2 nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosis-Eskalationsstudien als weitere Untersuchungen zu Ravulizumab vor und zieht deren Ergebnisse als unterstützende Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies in Abschnitt 4.2.2 des Dokuments mit der Seltenheit der PNH-Erkrankung. Der Begründung des pU wird nicht zugestimmt. Die Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie keine Aussage zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zulassen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Zulassung. Demnach wird Ravulizumab angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, und zwar bei denjenigen mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, und bei denjenigen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden [3].

Die Zielpopulation ist gemäß den Fragestellungen der Nutzenbewertung wie folgt unterteilt:

- Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (gemäß Fragestellung 1)
- Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (gemäß Fragestellung 2)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht der therapeutische Bedarf bei der PNH in einer zuverlässigen Therapie, die vor Durchbruchhämolysen und krankheitsbedingten Symptomen schützt sowie die alltäglichen Aktivitäten der Patientinnen und Patienten z. B. durch eine weniger häufige Therapieanwendung weniger beeinträchtigt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht getrennt nach den Fragestellungen her, sondern für das Anwendungsgebiet insgesamt. Hierzu schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit PNH

Der pU ermittelt eine Spanne von 492 bis 1319 Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland aus 2 verschiedenen Quellen: Die Untergrenze stammt aus der deutschen Teilpopulation eines PNH-Registers zum Zeitpunkt Januar 2019 [12]. Die Obergrenze berechnet der pU aus der Einwohnerzahl Deutschlands zum Stand August 2018 von 82 924 000 [36] und der geschätzten 15-Jahres-Prävalenz für die PNH von 15,9 Fällen pro 1 Million Einwohner aus der Quelle Hill et al. 2006 [37]. Diese Prävalenzangabe basiert auf einer Erhebung im Zeitraum von 1991 bis 2006 im Raum Yorkshire/Lincolnshire. Darin wurden 76

Patientinnen und Patienten mit PNH diagnostiziert. Bezogen auf die Anzahl von 3 742 835 Einwohnern in der Studienregion wurde eine Inzidenz für die PNH von 1,3 pro 1 Million Einwohner pro Jahr errechnet. Anhand der Inzidenz und von Überlebensraten wurde im Rahmen der Studie schließlich die 15-Jahres-Prävalenz geschätzt.

Schritt 2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH

Um die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH zu ermitteln, zieht der pU von der in Schritt 1 ausgewiesenen Anzahl einen Anteil von 6,3 % der < 18-Jährigen, ermittelt aus der deutschen Teilpopulation des PNH-Registers [12], ab. Dieser Anteil wurde vom pU anhand des Alters der Patientinnen und Patienten bei Krankheitsbeginn ermittelt und wie folgt operationalisiert: Zeitpunkt, zu dem erstmals ein assoziiertes Symptom berichtet, erstmals ein PNH-Klon detektiert oder die Erstdiagnose PNH gestellt wurde, je nachdem, welches der Ereignisse am frühesten eintrat. Es ergeben sich somit laut pU 461 bis 1236 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland.

Schritt 3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH mit hoher Krankheitsaktivität oder mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität verwendet der pU eine Spanne von 52,2 % bis 65,3 % für die er als Quelle eine Analyse zum PNH-Register für die deutsche Teilpopulation zum Stand Januar 2019 angibt [38]. Laut pU wurde nach den Kriterien Behandlungsstatus (jemals behandelt mit Eculizumab: ja oder nein) sowie der Krankheitsaktivität analysiert. Eine hohe Krankheitsaktivität (High Disease Activity,) der PNH war demnach definiert als Nachweis einer signifikanten Hämolyse (Lactatdehydrogenase (LDH) \geq 1,5-fach der Obergrenze des Normalbereichs) innerhalb von 6 Monaten nach Baseline sowie dem Vorliegen von mindestens 1 der folgenden häufig berichteten Krankheitsanzeichen: Vorgeschichte einer schweren vaskulären Komplikation (einschließlich Thrombose), Anämie (Hämoglobin < 10 g/l) oder abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue, Hämoglobinurie, und / oder erektile Dysfunktion in der Vorgeschichte. Als Baseline wurde bei Patientinnen und Patienten, die noch nie mit Eculizumab behandelt wurden, der Zeitpunkt des Studieneinschlusses und bei Patientinnen und Patienten, die aktuell oder in der Vorgeschichte mit Eculizumab behandelt wurden, der Behandlungsbeginn definiert. Es ergeben sich in diesem Schritt laut pU 241 bis 808 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH mit hoher Krankheitsaktivität und / oder Behandlung mit Eculizumab.

Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines geschätzten Anteils von 87,1 % GKV-Versicherter [36,39] berechnet der pU eine Anzahl von 210 bis 704 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist insgesamt rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten in folgenden Punkten:

Zu Schritt 1: Der pU weist zum einen darauf hin, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland im PNH-Register erfasst werden. Zum anderen ist laut der aktuellen Leitlinie der PNH [40] davon auszugehen, dass die PNH aufgrund der klinischen Heterogenität deutlich unterdiagnostiziert wird [40]. Die Untergrenze ist daher tendenziell unterschätzt. Die Obergrenze des Anteils der Patientinnen und Patienten mit PNH ist unsicher, da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext z. B. aufgrund von Prävalenzunterschieden in Europa unklar ist und die zugrunde liegende Quelle ausschließlich in Form eines Abstracts, dem keine Detailinformationen zur Studienmethodik zu entnehmen sind, vorliegt.

Zu Schritt 2: Es ist unklar, ob die Altersverteilung zu Krankheitsbeginn in der deutschen Teilpopulation des PNH-Registers der Altersverteilung der Patientinnen und Patienten der < 18-Jährigen in der gesamtdeutschen Bevölkerung im Jahr 2019 entspricht. Der Anteil ist unsicher und könnte sowohl höher als auch niedriger liegen.

Zu Schritt 3: Die vom pU genannten Patientenzahlen, die seiner Berechnung der Spanne zugrunde liegen, sind der vom pU mitgelieferten Quelle (Analyse zum PNH-Register, Table 3, abweichend von der vom pU zitierten Table 17 [38]) nicht zu entnehmen, da dort keine Labordaten, keine Angaben über das Vorliegen von Krankheitsanzeichen oder Details über eine Behandlung mit Eculizumab zu finden sind. Der pU hat das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität insbesondere innerhalb von 6 Monaten nach Baseline analysiert. Dabei wurde bei Eculizumab-naiven Patientinnen und Patienten die Baseline als Zeitpunkt des Studieneinschlusses operationalisiert und bei aktuell oder in der Vorgeschichte mit Eculizumab Behandelten der Behandlungsbeginn. Es ist unklar, ob auf dieser Ausgangsbasis basierende Anteile auf die Zielpopulation im Jahr 2019 übertragbar sind. Der Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH mit hoher Krankheitsaktivität und / oder Behandlung mit Eculizumab ist insgesamt unsicher.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den oben beschriebenen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach den 2 Fragestellungen. Ausgehend von der methodischen Herleitung des pU – unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Unsicherheiten – ergibt sich aus eigenen Berechnungen für die Fragestellung 1 eine Anzahl von 210 bis 562 Patientinnen und Patienten in der GKV (Erwachsene mit PNH mit hoher Krankheitsaktivität) und für die Fragestellung 2 eine Anzahl von 53 bis 142 Patientinnen und Patienten in der GKV (Erwachsene mit PNH mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von keiner wesentlichen Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz der PNH in den kommenden 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eculizumab

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU veranschlagt die von ihm über die ersten 3 Behandlungsjahre gemittelte Anzahl der Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr (Ravulizumab: 7; Eculizumab: 26 bis 27) und zieht dafür sowohl die Initial- als auch die Erhaltungsdosis gemäß Zulassungen [3,4] heran. Dabei veranschlagt der pU für die Erhaltungsdosis von Eculizumab 1 Behandlung alle 2 Wochen. Davon abweichend ist der Zulassung [4] 1 Behandlung alle 14 ± 2 Tage zu entnehmen.

Wird ausschließlich die Erhaltungsdosis herangezogen, so ergeben sich im Mittel für Ravulizumab 6,5 und für Eculizumab – bei Berücksichtigung von 1 Behandlung alle 14 ± 2 Tage – 22,8 bis 30,4 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ravulizumab und Eculizumab entsprechen bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) den Zulassungen [3,4]. Dabei ist zu beachten, dass sich für Ravulizumab der Verbrauch nach dem Körpergewicht richtet. Der pU veranschlagt hierzu ein durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Person von 77 kg [41] und die zugehörige in der Zulassung angegebene Erhaltungsdosis von 3300 mg pro Gabe. Werden stattdessen für Ravulizumab die niedrigste (3000 mg) sowie die höchste (3600 mg) Erhaltungsdosis pro Gabe [3] und für sowohl Ravulizumab als auch Eculizumab abweichende Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so liegt der jeweilige Verbrauch entsprechend niedriger bzw. höher als vom pU veranschlagt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Kosten geben für Ravulizumab den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2019 korrekt wieder. Für Eculizumab veranschlagt der pU pro Packung einen Pflichtrabatt des pU (363,83 €), der einen Preismoratoriums-Rabatt von 28,74 € enthält. Dieser ist der Lauer-Taxe zuletzt zum Stand vom 15.06.2019 zu entnehmen. Seit dem Stand vom 01.07.2019 ist der Lauer-Taxe für Eculizumab kein Preismoratoriums-Rabatt mehr zu entnehmen, sodass seit diesem Datum der ausgewiesene Pflichttrabatt des pU 335,09 € beträgt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, es seien keine ärztlichen Behandlungen oder Verordnungen sonstiger Leistungen zulasten der GKV notwendig. Damit fallen laut pU keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Es ist jedoch zu beachten, dass z. B. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe je Behandlungstag anfallen und diese Kosten für Eculizumab wegen der höheren Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) höher liegen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Diese gibt der pU mit 413 373,73 € für Ravulizumab und 429 932,10 € (bei 26 Behandlungstagen pro Jahr) bis 446 467,95 € (bei 27 Behandlungstagen pro Jahr) für Eculizumab an. Werden für Ravulizumab abweichende Dosierungen (siehe Abschnitt 3.2.2) und für sowohl Ravulizumab als auch Eculizumab jeweils abweichende Anzahlen der Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1) und für Eculizumab ein abweichender Pflichttrabatt des pU (siehe Abschnitt 3.2.3) veranschlagt, so liegen die jeweiligen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entsprechend niedriger oder höher als vom pU angegeben.

Es fallen für beide Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, eine quantitative Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die für eine Umstellung auf bzw. Neubehandlung mit Ravulizumab infrage kommen, sei nicht möglich. Zur Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s gibt der pU an, 92,6 % der von Eculizumab umgestellten Patientinnen und Patienten bevorzugten Ravulizumab. Auf Basis von Kontraindikationen, die der pU der Zulassung [3] korrekt entnimmt, erwartet der pU keine wesentliche Verringerung der Versorgungsanteile. Auch erwartet er eine niedrige Therapieabbruchrate für Ravulizumab ohne relevante Auswirkungen auf den Versorgungsanteil. Der pU erwartet die Behandlung mit Ravulizumab hauptsächlich im ambulanten Versorgungsbereich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit zur Prävalenz der PNH in Deutschland (Angaben zur oberen Grenze). Weiterhin ist die methodische Herleitung des Anteils mit hoher Krankheitsaktivität oder mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität in Teilen nicht nachvollziehbar. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach den 2 Fragestellungen. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten ergeben eigene Berechnungen 210 bis 562 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 1 und 53 bis 142 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 2.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Werden abweichende Dosierungen (betrifft Ravulizumab), Anzahlen der Behandlungstage (betrifft Ravulizumab und Eculizumab) und ein abweichender Pflichttrabatt des pU (betrifft Eculizumab) veranschlagt, so liegen die jeweiligen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entsprechend niedriger oder höher als vom pU angegeben.

Es fallen für beide Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 28 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 28: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität ^b	Eculizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es lagen nur Daten für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität übertragen werden können. c: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ravulizumab	Erwachsene mit PNH, und zwar diejenigen mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, und diejenigen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, davon	210–704	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit zur Prävalenz der PNH in Deutschland (Angaben zur oberen Grenze). Weiterhin ist die methodische Herleitung des Anteils mit hoher Krankheitsaktivität oder mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität in Teilen nicht nachvollziehbar. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach den 2 Fragestellungen. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten ergeben eigene Berechnungen 210 bis 562 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 1 und 53 bis 142 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 2.
	Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (Fragestellung 2)	keine Angabe	
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ravulizumab	Erwachsene mit PNH: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Patientinnen und Patienten mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, ▪ bei Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. 	413 373,73	Die Angabe beruht auf pro Jahr 7 Behandlungen mit jeweils 3300 mg. Wird stattdessen die pro Jahr mittlere Anzahl von 6,5 Behandlungen mit jeweils 3000–3600 mg veranschlagt, so liegen die Arzneimittelkosten entsprechend niedriger bzw. höher. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
Eculizumab		429 932,10– 446 467,95	Die Angaben beruhen auf pro Jahr 26–27 Behandlungen sowie dem Stand der Lauer-Taxe vor dem 01.07.2019. Wird stattdessen die pro Jahr mittlere Anzahl von 22,8–30,4 Behandlungen unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der Lauer-Taxe veranschlagt, so liegen die Arzneimittelkosten entsprechend niedriger bzw. höher. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

a: Angaben des pU, welche ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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).“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Alexion. Ultomiris: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Alexion. Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2017.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
8. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2014.
9. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124(18): 2804-2811.
10. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 208-216.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Aplastische Anämie: Leitlinie [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 08.2018 [Zugriff: 14.08.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@pdf-latest?filename=aplastische-anaemie.pdf>.
12. Alexion Pharmaceuticals. M07-001 PNH registry; table 2: patient demographics, international PNH registry and study population; country = Germany (January 2019). 2019.
13. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 21-29.

14. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99(5): 922-929.
15. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. *J Korean Med Sci* 2016; 31(2): 214-221.
16. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean registry. *Int J Hematol* 2013; 97(6): 749-757.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
18. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv* 2018; 2(17): 2176-2185.
19. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology* 2011; 115(3): 635-649.
20. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of packed red cells: Indications, triggers and adverse events. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(29-30): 507-517.
21. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63 i AMG. 2015.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Myelodysplastische Syndrome (MDS): Leitlinie. 2018.
23. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 81.
24. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5): 811-819.
25. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J* 2013; 43(3): 298-307.

26. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(6): 547-561.
27. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(3): 193-207.
28. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Diagnostik und Therapie der präoperativen Anämie: Leitlinie (Langversion). AWMF online 2018.
29. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 7-14.
30. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121(25): 4985-4996.
31. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual: the EORTC QLQ-C30. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
32. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111(4): 1840-1847.
33. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355(12): 1233-1243.
34. Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Roth A, Schrezenmeier H et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol* 2017; 96(2): 171-181.
35. European Medicines Agency. Soliris: European public assessment report, variation EMEA/H/C/000791/II/0066 [online]. 26.02.2015 [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0066-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
36. Statistisches Bundesamt. Statistische Wochenberichte: Bevölkerung und Arbeit: Monatszahlen. 2019.
37. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood* 2006; 108(11): 985.

38. Alexion Pharmaceuticals. M07-001 PNH registry; table 17: high disease activity and sign and symptom combinations at enrollment, by treatment status; country = Germany (January 2019). 2019.

39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln. 2018.

40. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämogloninurie (PNH): leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen 2017.

41. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung, 2017. 2018.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

In der Studie 301 (Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität) sowie in der Studie 302 (Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) sind jeweils keine Abbrüche wegen UEs aufgetreten, häufige SUEs wurden anhand des oben beschriebenen Vorgehens nicht identifiziert. Daher entfallen die Tabellen zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs für beide Studien.

Fragestellung 1 – hohe KrankheitsaktivitätTabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab
(Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ravulizumab N = 125	Eculizumab N = 121
Gesamtrate UEs	110 (88,0)	105 (86,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (10,4)	18 (14,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (36,8)	40 (33,1)
Uebelkeit	11 (8,8)	10 (8,3)
Diarrhoe	10 (8,0)	5 (4,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (20,0)	27 (22,3)
Fieber	6 (4,8)	13 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (43,2)	58 (47,9)
Nasopharyngitis	11 (8,8)	18 (14,9)
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	7 (5,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	10 (8,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (10,4)	9 (7,4)
Untersuchungen	24 (19,2)	19 (15,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (8,0)	16 (13,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (26,4)	31 (25,6)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (44,0)	47 (38,8)
Kopfschmerz	45 (36,0)	40 (33,1)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (4,8)	11 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (21,6)	22 (18,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	23 (18,4)	15 (12,4)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung

Tabelle 32: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab

(Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ravulizumab N = 97	Eculizumab N = 98
Gesamtrate UEs	85 (87,6)	86 (87,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (8,2)	10 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (34,0)	35 (35,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (30,9)	31 (31,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (55,7)	51 (52,0)
Nasopharyngitis	21 (21,6)	20 (20,4)
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	10 (10,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (23,7)	27 (27,6)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (32,0)	25 (25,5)
Kopfschmerz	26 (26,8)	17 (17,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (17,5)	25 (25,5)
Husten	5 (5,2)	10 (10,2)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse**Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität**

Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
Studie 301							
Morbidity							
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^d							
Fatigue	125	39,3 (22,7)	-19,7 (1,8)	121	37,3 (23,4)	-18,6 (1,8)	-1,03 [-5,82; 3,75]; 0,673
Übelkeit / Erbrechen	125	6,5 (13,2)	-5,2 (0,8)	121	7,3 (14,4)	-4,1 (0,8)	-1,06 [-3,15; 1,02]; 0,319
Schmerzen	125	18,7 (23,4)	-10,0 (1,5)	121	15,3 (20,9)	-8,2 (1,5)	-1,76 [-5,70; 2,18]; 0,381
Dyspnoe	125	27,2 (25,5)	-14,8 (1,8)	121	29,5 (25,9)	-16,1 (1,8)	1,31 [-3,48; 6,10]; 0,592
Schlaflosigkeit	125	27,2 (30,3)	-12,3 (1,9)	121	25,6 (29,1)	-12,8 (1,9)	0,54 [-4,44; 5,52]; 0,832
Appetitlosigkeit	125	13,1 (22,4)	-8,7 (1,5)	121	15,4 (24,0)	-6,9 (1,5)	-1,76 [-5,87; 2,36]; 0,402
Obstipation	125	9,1 (18,1)	-3,9 (1,3)	121	11,8 (21,0)	-5,1 (1,3)	1,17 [-2,40; 4,74]; 0,521
Diarrhö	125	9,9 (18,9)	-5,5 (1,3)	121	8,8 (16,5)	-3,0 (1,3)	-2,45 [-5,86; 0,97]; 0,160
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^e							
globaler Gesundheitsstatus	125	56,1 (20,3)	12,91 (1,6)	121	57,5 (20,3)	12,8 (1,7)	0,07 [-4,31; 4,45]; 0,975
körperliche Funktion	125	76,6 (17,1)	13,5 (1,2)	121	76,4 (17,6)	11,4 (1,2)	2,07 [-1,09; 5,23]; 0,199
Rollenfunktion	125	72,0 (25,2)	17,5 (1,6)	121	73,0 (25,5)	16,3 (1,7)	1,25 [-3,08; 5,57]; 0,571
emotionale Funktion	125	73,5 (23,5)	16,2 (1,4)	121	75,2 (20,4)	13,5 (1,4)	2,70 [-0,96; 6,36]; 0,148
kognitive Funktion	125	80,4 (22,2)	10,3 (1,4)	121	78,5 (24,0)	11,7 (1,5)	-1,39 [-5,22; 2,44]; 0,477
soziale Funktion	125	76,5 (24,3)	15,4 (1,7)	121	74,8 (25,8)	11,5 (1,7)	3,88 [-0,65; 8,41]; 0,093

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn, unklar wie viele Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden</p> <p>b: Änderungen, Mittelwertdifferenz zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) und 95 %-KI basieren auf MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlungsgruppe, beobachteten Stratifizierungsmerkmalen zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel), jeweiligem Wert zu Studienbeginn und Studienvisite, sowie Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.</p> <p>c: eigene Berechnung, asymptotischer p-Wert unter Normalverteilungsannahme</p> <p>d: Niedrigere Werte bedeuten weniger Symptome; negativer Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention.</p> <p>e: Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positiver Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>

Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung

Tabelle 34: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ravulizumab			Eculizumab			Ravulizumab vs. Eculizumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
Studie 302							
Morbidität							
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^d							
Fatigue	97	25,3 (22,6)	-5,4 (1,8)	98	26,3 (21,7)	-0,7 (1,8)	-4,74 [-9,07; -0,42]; 0,032 Hedges' g: -0,31 [-0,59; -0,02] ^e
Übelkeit / Erbrechen	97	2,4 (8,0)	0,5 (1,0)	98	2,2 (7,0)	0,7 (1,0)	-0,15 [-2,91; 2,61]; 0,915
Schmerzen	97	6,2 (15,8)	-0,4 (1,8)	98	8,3 (15,0)	1,2 (1,8)	-1,56 [-6,01; 2,89]; 0,492
Dyspnoe	97	11,7 (19,9)	-2,2 (2,1)	98	19,4 (25,3)	1,3 (2,1)	-3,50 [-8,66; 1,66]; 0,184
Schlaflosigkeit	97	15,8 (23,6)	-5,9 (2,1)	98	21,4 (29,6)	-1,0 (2,1)	-4,82 [-9,88; 0,24]; 0,062
Appetitlosigkeit	97	6,9 (17,3)	-1,5 (1,8)	98	4,1 (12,9)	1,1 (1,8)	-2,52 [-6,86; 1,82]; 0,255
Obstipation	97	7,6 (18,3)	-0,7 (1,7)	98	9,5 (20,3)	-3,2 (1,7)	2,59 [-1,70; 6,87]; 0,236
Diarrhö	97	6,9 (16,6)	-3,2 (1,3)	98	8,8 (18,9)	-3,2 (1,3)	0,01 [-3,09; 3,10]; 0,995
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^e							
globaler Gesundheitsstatus	97	75,3 (17,2)	1,8 (1,7)	98	69,5 (16,5)	-2,7 (1,7)	4,52 [0,17; 8,87]; 0,042 Hedges' g: 0,29 [0,01; 0,57] ^e
körperliche Funktion	97	88,3 (17,2)	4,0 (1,0)	98	87,6 (14,9)	1,8 (1,0)	2,24 [-0,10; 4,58]; 0,061
Rollenfunktion	97	86,6 (21,3)	5,1 (1,9)	98	83,3 (19,0)	0,7 (1,9)	4,41 [-0,35; 9,17]; 0,069
emotionale Funktion	97	87,2 (18,2)	3,8 (1,7)	98	78,9 (23,1)	4,2 (1,7)	-0,35 [-4,37; 3,66]; 0,864
kognitive Funktion	97	88,8 (19,8)	3,6 (1,5)	98	85,7 (21,8)	1,2 (1,6)	2,34 [-1,29; 5,98]; 0,207
soziale Funktion	97	85,2 (22,2)	8,3 (1,7)	98	80,6 (24,6)	8,7 (1,7)	-0,41 [-4,62; 3,79]; 0,848

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn, unklar wie viele die Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden</p> <p>b: Änderungen, Mittelwertdifferenz zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) und 95 %-KI basieren auf MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlungsgruppe, beobachteten Stratifizierungsmerkmalen zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte), jeweiligem Wert zu Studienbeginn und Studienvs. sowie Interaktion von Studienvs. und Behandlungsgruppe.</p> <p>c: eigene Berechnung unter Annahme asymptotischer Normalverteilung</p> <p>d: Niedrigere Werte bedeuten weniger Symptome; negativer Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention.</p> <p>e: Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positiver Gruppenunterschied (Intervention – Kontrolle) bedeutet einen Vorteil für Intervention.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>
--

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Frau Ulrike Göbel, Aplastische Anämie & PNH e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?