



IQWiG-Berichte – Nr. 870

**Ravulizumab
(paroxysmale nächtliche
Hämoglobinurie) –**

Addendum zum Auftrag A19-59

Addendum

Auftrag: A19-104
Version: 1.0
Stand: 16.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Addendum zum Auftrag A19-59

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.12.2019

Interne Auftragsnummer

A19-104

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Regine Potthast
- Lars Beckmann
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	4

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab	3
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DBH	Durchbruchhämolyse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	Major adverse vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.12.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-59 (Ravulizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In die Nutzenbewertung zu Ravulizumab [1] bei Patientinnen und Patienten mit nächtlicher paroxysmaler Hämoglobinurie (PNH) wurde für die Fragestellung 1 (hohe Krankheitsaktivität) die Studie 301 und für die Fragestellung 2 (klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) die Studie 302 eingeschlossen.

In beiden Studien (301 und 302) wurde der Endpunkt Durchbruchhämolyse (DBH) erhoben. Dieser war a priori definiert als mindestens 1 neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzen, Dyspnoe, Anämie [Hämoglobin(Hb)-Wert < 10 g/dl], ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE), Dysphagie oder erektile Dysfunktion). Gleichzeitig musste bei den Patientinnen und Patienten ein um das ≥ 2 -fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) erhöhter Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert vorliegen, nachdem unter der Therapie zuvor ein LDH-Wert von < 1,5-mal ULN zu beobachten war.

In der Nutzenbewertung wurde dargelegt, dass die Symptome, die letztlich zu einer DBH führen, patientenrelevant sind. Auf Basis der für die Nutzenbewertung vorliegenden Daten wurde eingeschätzt, dass die vollständige Erfassung der oben beschriebenen Symptome nicht gewährleistet war. Aus diesem Grund wurde die DBH für die Nutzenbewertung von Ravulizumab nicht herangezogen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Ergebnisse des Endpunkts DBH in den Studien 301 (Fragestellung 1) und 302 (Fragestellung 2) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Aus den Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung [2] haben sich keine neuen Erkenntnisse zur Relevanz des Endpunkts DBH ergeben. Der Endpunkt DBH wird daher entsprechend der in der Dossierbewertung beschriebenen Einschätzung aufgrund der Verknüpfung mit dem LDH-Wert weiterhin als nicht geeignet eingestuft. Im Folgenden erfolgt auftragsgemäß die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

In den Studien 301 und 302 war geplant, für den Endpunkt DBH den Anteil der Patienten auszuwerten, die anhand der in Kapitel 1 beschriebenen Definition eine DBH im Studienverlauf erlitten haben. Zusätzlich stellt der pU in Modul 4 A des Dossiers [3] weitere post hoc festgelegte Analysen dar, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. So legt der pU zum einen Auswertungen zur Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie zur Zeit bis zum ersten Ereignis anhand der oben genannten Definition der DBH vor. Zum anderen stellt der pU die Ergebnisse einer alternativen Definition der Durchbruchhämolyse dar, die lediglich einen um das ≥ 2 -fache der oberen Normgrenze erhöhten LDH-Spiegel nach vorheriger LDH-Reduktion auf $< 1,5$ -fach ULN unter Therapie beinhaltet, wobei das gleichzeitige Auftreten von Symptomen nicht berücksichtigt wurde.

Für das Addendum wird die in den Studien 301 und 302 a priori festgelegte Definition einer DBH (siehe Kapitel 1) und die a priori geplante Auswertung betrachtet. Die Ergebnisse der beiden Studien sind in Tabelle 1 dargestellt. Die weiteren Angaben zu den beiden Studien (u. a. Studiencharakteristika, Patientencharakteristika, Begleitmedikationen) sind der Nutzenbewertung A19-59 [1] zu entnehmen.

Die Operationalisierung dieses Endpunkts beinhaltet subjektive Komponenten wie das Auftreten von Fatigue, abdominellen Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie und erektiler Dysfunktion. Da die beiden Studien 301 und 302 ein offenes Studiendesign aufweisen, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt DBH zeigt sich sowohl in der Studie 301 (Fragestellung 1) als auch in der Studie 302 (Fragestellung 2) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ravulizumab.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab vs. Eculizumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	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 (Fragestellung 1; hohe Krankheitsaktivität)					
Morbidität					
DBH bis Tag 183 ^b	125	5 (4,0)	121	13 (10,7)	0,37 [0,14; 1,01]; 0,045
Studie 302 (Fragestellung 2; klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung)					
Morbidität					
DBH bis Tag 183 ^b	97	0 (0,0)	98	5 (5,1)	0,09 [0,01; 1,64]; 0,025
<p>a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>b. Definiert als mindestens 1 neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzen, Dyspnoe, Anämie [Hb-Wert < 10 g/dl], ein MAVE, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) bei gleichzeitigem Vorliegen eines um das ≥ 2-fache der ULN erhöhten LDH-Werts, nachdem unter der Therapie zuvor ein LDH-Wert von < 1,5-mal ULN zu beobachten war; Tag 183 entspricht der Woche 26.</p> <p>DBH: Durchbruchhämolyse Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major adverse vascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ULN: obere Grenze des Normwerts</p>					

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-59 [online]. 30.10.2019 [Zugriff: 04.11.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 833). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-59_Ravulizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab [online]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/#stellungennahmen>.
3. Alexion Pharma Germany. Ravulizumab (Ultomiris): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 25.07.2019 [Zugriff: 13.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/#dossier>.
4. 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.