



(21024) ULTOMIRIS, Alexion Pharma GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2020

1 Zulassung Swissmedic

ULTOMIRIS wurde von Swissmedic per 20. Januar 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

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

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studie 1

Lee, Jong Wook, et al. "Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study." Blood 133.6 (2019): 530-539.

Design:

Die Studie 1 mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten PNH-Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische (123 Zentren in 25 Ländern), offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab versus Eculizumab untersuchte.

Studienpopulation:

Die Studie 1 wurde mit 246 PNH-Patienten durchgeführt (Ravulizumab: n = 125 oder Eculizumab: n = 121), die vor Studieneintritt nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren. Geeignete Patienten für diese Studie mussten ≥ 18 Jahre alt sein, eine hohe Krankheitsaktivität, definiert als LDH (Lactat-Dehydrogenase)-Wert $\geq 1.5 \times$ ULN (Upper Limit of Normal/oberer Grenzwert) beim Screening sowie das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden PNH-bedingten Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening aufweisen: Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), ein zurückliegendes schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschliesslich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung oder eine zurückliegende PNH-bedingte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Hauptausschlusskriterien waren die folgenden: aktuelle oder vorgängige Behandlung mit einem Komplementinhibitor, Gewicht < 40 kg, Historie einer Knochenmarktransplantation, Historie einer Meningokokken- oder einer ungeklärten, wiederkehrenden Infektion, Blutplättchen Anzahl von $< 30 \times 10^9/L$; oder absolute Neutrophilenzahl von $< 0.5 \times 10^9/L$ beim Screening.

Zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe bestanden keine nennenswerten Unterschiede bei den demografischen bzw. bei Studienbeginn vorliegenden Merkmalen. Die 12-monatige Transfusionshistorie war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich. Mehr als 80% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt eine Transfusion erhalten. Die Mehrheit der Studienpopulation war zu Studienbeginn stark hämolytisch; 86.2% der eingeschlossenen Patienten wiesen im Zusammenhang mit PNH einen erhöhten LDH-Wert $\geq 3 \times$ ULN auf, was ein direktes Mass für die intravaskuläre Hämolyse darstellt.

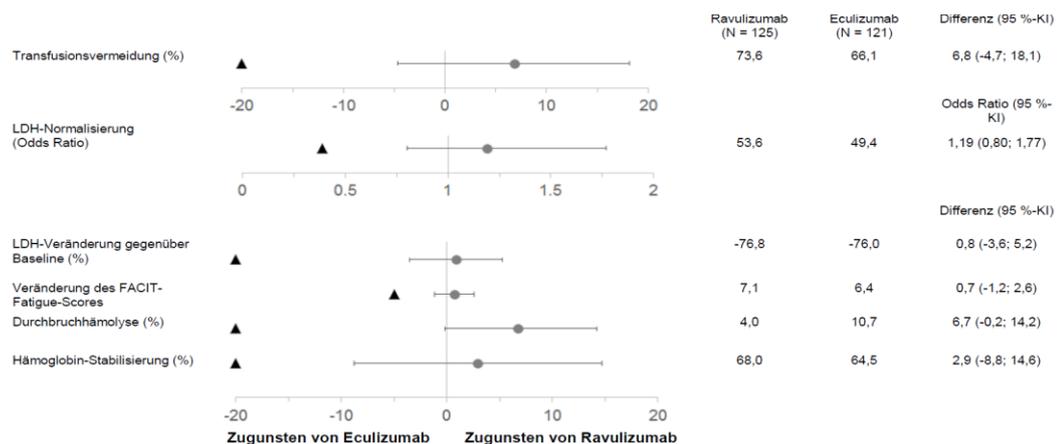
Intervention:

Ravulizumab wurde gemäss dem empfohlenen Dosierungsschema (Tag 1 gewichtsabhängige Initialdosis, gefolgt von gewichtsabhängigen Erhaltungsdosen am Tag 15 und danach alle 8 Wochen) angewendet, während Eculizumab gemäss dem zugelassenen Dosierungsschema von Eculizumab 600 mg wöchentlich in den ersten 4 Wochen und 900 mg alle 2 Wochen verabreicht wurde. Die Patienten wurden vor bzw. zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab gegen Meningokokkeninfektion geimpft oder erhielten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit entsprechenden Antibiotika.

Primärer Endpunkt:

Bei beiden koprimären Endpunkten, Vermeidung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemäss den im Prüfplan spezifizierten Richtlinien und LDH-Normalisierung (LDH-Werte $\leq 1 \times$ ULN; der ULN für LDH ist 246 E/L) von Tag 29 bis Tag 183, war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (s. Abbildung 1). 92 von 125 Patienten (73.6%), die Ravulizumab erhielten, und 80 von 121 Patienten (66.1%), die Eculizumab erhielten, vermieden Transfusionen mit einem Unterschied zwischen den Gruppen von 6.8% (95% KI, -4.7, 18.1; $P_{\text{inf}} < 0.0001$). Der untere Grenzwert des 95% KI war höher als die protokollspezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -20%. Die angepasste Prävalenz der LDH-Normalisierung betrug 53.6% für die Ravulizumab-Gruppe und 49.4% für die Eculizumab-Gruppe. Die angepasste Odds Ratio für den Vergleich zwischen Ravulizumab und Eculizumab betrug 1.19 (95% KI, 0.80, 1.77; $P_{\text{inf}} < 0.0001$). Der untere Grenzwert des 95% KI war höher als die protokollspezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0.39.

Abbildung 1: Analyse der koprimären und sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten)



Hinweis: Schwarze Dreiecke zeigen die Nichtunterlegenheitsgrenzen an, graue Punkte zeigen Punktschätzungen an.
Hinweis: LDH = Lactat-Dehydrogenase; KI = Konfidenzintervall.

Sekundäre Endpunkte:

Die wichtigen sekundären Endpunkte umfassten die prozentuale Veränderung der LDH-Werte von der Baseline bis Tag 183, die Veränderung der Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score, Functional

Assessment of Chronic Illness Therapy¹), den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse (definiert als ≥ 1 neues oder verschlechterndes Anzeichen oder Symptom der intravaskulären Hämolyse; in Gegenwart von LDH $\geq 2 \times$ ULN nach vorheriger Reduktion der LDH auf $< 1.5 \times$ ULN unter Behandlung) und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel (Vermeidung einer Senkung von ≥ 2 g/dL des Hämoglobinspiegels von Baseline ohne Transfusion). Bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (s. Abbildung 1).

Da für alle vier sekundären Schlüssel-Endpunkte Nichtunterlegenheit erreicht wurde, wurde ein hierarchischer Überlegenheitstest (2-seitiger 0.05 Test) für die Durchbruchhämolyse durchgeführt, mit einem Resultat von $P < 0.06$. Von den 5 Durchbruchhämolyse-Ereignissen in der Ravulizumab-Gruppe waren 4 mit Infektionen assoziiert. Die Ursache des verbleibenden Ereignisses war unbestimmt (d.h. nicht in Zusammenhang stehend mit einer bekannten komplementverstärkenden Erkrankung / Infektion oder einer inadäquaten pharmakodynamischen Reaktion). Keines dieser Ereignisse stand in Zusammenhang mit einer unzureichenden Hemmung des terminalen Komplements (C5-Wert ≥ 0.5 µg/ml). Von den 15 Durchbruchhämolyse-Ereignissen in der Eculizumab-Gruppe waren 7 mit einer unzureichenden Hemmung des terminalen Komplements assoziiert, 4 waren mit Infektionen assoziiert und 4 hatten keine bestimmte Ursache.

Studie 2

Kulasekararaj, Austin G., et al. "Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study." *Blood* 133.6 (2019): 540-549.

Design:

Die Studie 2 war eine 26-wöchige, multizentrische (49 Zentren in 11 Ländern), offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie, die mit PNH-Patienten, die klinisch stabil waren (LDH $\leq 1.5 \times$ ULN), nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren, durchgeführt wurde. Es wurde die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab versus Eculizumab untersucht.

Studienpopulation:

Die Studie 2 wurde mit 195 PNH-Patienten durchgeführt (Switch auf Ravulizumab: $n = 97$ oder Weiterführung der Behandlung mit Eculizumab: $n = 98$). Geeignete Patienten für diese Studie mussten ≥ 18 Jahre alt sein, ≥ 6 Monate Behandlung mit Eculizumab mit klinischer Stabilität vor Studieneintritt und einen LDH-Wert $\leq 1.5 \times$ ULN beim Screening aufweisen (der ULN für LDH ist 246 E/L). Hauptausschlusskriterien waren die folgenden: Gewicht < 40 kg, LDH-Wert $> 2 \times$ ULN in den vorangegangenen 6 Monaten, schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen 6 Monaten, Historie einer Knochenmarktransplantation, Historie einer Meningokokken- Infektion, Blutplättchen Anzahl von $30 \times 10^9/L$; oder absolute Neutrophilenzahl von $< 0.5 \times 10^9/L$ beim Screening.

Die Krankengeschichte in Bezug auf PNH war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich. Die 12-monatige Transfusionshistorie war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich, und mehr als 87% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt keine Transfusion erhalten. Die mittlere Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klongröße betrug 60.05%, die mittlere Gesamt-PNH-

¹ Die FACIT-Fatigue-Skala ist laut IQWiG ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue (Erschöpfung) bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. 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.

Granulozyten-Klongrösse betrug 83.30% und die mittlere Gesamt-PNH-Monozyten-Klongrösse betrug 85.86%.

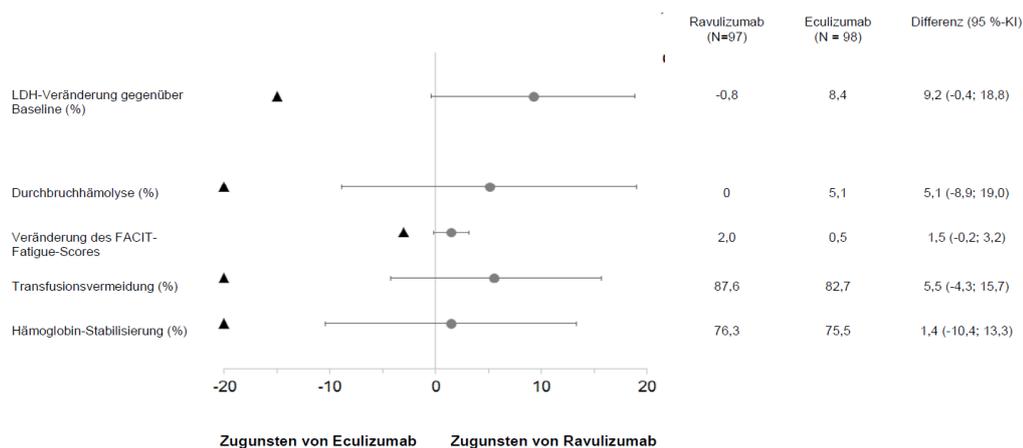
Intervention:

Ravulizumab wurde gemäss dem empfohlenen Dosierungsschema (Tag 1 gewichtsabhängige Initialdosis, gefolgt von gewichtsabhängigen Erhaltungsdosen am Tag 15 und danach alle 8 Wochen) angewendet, während Eculizumab gemäss dem zugelassenen Dosierungsschema von Eculizumab 900 mg alle 2 Wochen weiterverabreicht wurde.

Primärer Endpunkt:

In Hinblick auf den primären Endpunkt, Hämolyse, gemessen an der prozentualen Veränderung der LDH-Konzentration von Baseline bis Tag 183 war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (s. Abbildung 2). Die mittlere prozentuale Veränderung der kleinsten Quadrate (SD) der LDH von Baseline bis Tag 183 zeigte einen Rückgang von 0.82% bei Patienten der Ravulizumab-Gruppe und einen Anstieg von 8.39% bei Patienten der Eculizumab-Gruppe, mit einer Behandlungsdifferenz (Ravulizumab vs. Eculizumab) von 9.21% (95% KI, -0.42% bis 18.84%). Der untere Grenzwert der 95% KI für den Unterschied war -0.42%, was die protokollspezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -15% übertraf. Dies deutet darauf hin, dass Ravulizumab nicht unterlegen ist verglichen mit Eculizumab mit $P_{inf} < 0.0006$.

Abbildung 2: Analyse des primären und der sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten)



Hinweis: Schwarze Dreiecke zeigen die Nichtunterlegenheitsgrenzen an, graue Punkte zeigen Punktschätzungen an.
Hinweis: LDH = Lactat-Dehydrogenase; KI = Konfidenzintervall.

Sekundäre Endpunkte:

Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse, die Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score), die Transfusionsvermeidung und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel. Bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (s. Abbildung 2).

Da Nichtunterlegenheit sowohl für den primären Endpunkt wie auch für alle 4 wichtigen sekundären Endpunkte erreicht wurde, wurde ein Überlegenheitstest zur prozentualen Veränderung der LDH durchgeführt. Obwohl die LDH-Werte in der Eculizumab-Gruppe um 8.4% stiegen und in der Ravulizumab-Gruppe am Tag 183 um 0.82% sanken, erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz für die Überlegenheit ($P = 0.058$). Entsprechend wurden keine weiteren hierarchischen Tests durchgeführt.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektion der oberen Atemwege (sehr häufig), Nasopharyngitis (sehr häufig) und Kopfschmerz (sehr häufig). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis.

Studie 1:

Die häufigste UAW war Kopfschmerz (36.0% unter Ravulizumab resp. 33.1% unter Eculizumab). 20 Patienten erlitten schwerwiegende UAW (11 unter Ravulizumab und 9 unter Eculizumab). Fieber war

die einzige schwerwiegende UAW, die bei mehr als einem Patienten auftrat (1 Ravulizumab-Patient und 2 Eculizumab-Patienten). Es wurden keine Fälle von Meningokokkeninfektionen, Aspergillus-Infektionen oder Sepsis gemeldet. Andere schwere Infektionen traten bei 2 Patienten (1.6%) in der Ravulizumab-Gruppe und 4 (3.3%) in der Eculizumab-Gruppe auf. Zu den schweren Infektionen in der Ravulizumab-Gruppe gehörten Leptospirose und systemische Infektionen (Erreger nicht identifiziert). Zu den schwerwiegenden Infektionen in der Eculizumab-Gruppe gehörten Extremitäten-Abszesse, Cellulitis, Infektionen, Lungenentzündungen und virale Infektionen der oberen Atemwege (Erreger nicht identifiziert). Es gab keine Behandlungsabbrüche von Ravulizumab, aber 2 Behandlungsabbrüche von Eculizumab während des randomisierten Behandlungszeitraums; 1 aufgrund eines Arztentscheides und 1 aufgrund eines Patientenentscheides, welcher seine Zustimmung widerrief.

Studie 2:

Die häufigste UAW war Kopfschmerz (26.8% unter Ravulizumab resp. 17.3% unter Eculizumab). 12 Patienten erlitten schwerwiegende UAW (4 unter Ravulizumab und 8 unter Eculizumab). Fieber und Hämolyse waren die einzigen schwerwiegende UAW, die bei mehr als einem Patienten auftraten (3 resp. 2 Patienten alle unter Ravulizumab). Es traten keine Todesfälle oder Fälle von Meningokokkeninfektionen auf. Andere schwere Infektionen traten bei 2 Patienten (2.1%) in der Ravulizumab-Gruppe und 1 (1.0%) in der Eculizumab-Gruppe auf. Keine dieser schweren UAW führte zu Behandlungsabbrüchen. 4 Patienten brachen aber die Studie ab, 1 in der Ravulizumab-Gruppe (Entscheid des Patienten) und 3 in der Eculizumab-Gruppe (Entscheid des Patienten, mangelnde Wirksamkeit, Schwangerschaft).

Medizinische Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO): Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); Stand: November 2019

«Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Patienten wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Bei symptomatischen Patienten hat die Entwicklung einer gezielten medikamentösen Inhibition der terminalen Komplement-Kaskade eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie die Möglichkeit, krankheitsbedingte Komplikationen therapeutisch zu unterbinden, erbracht. Nach der Marktreife von Eculizumab im Jahr 2006 und der Zulassung von Ravulizumab im Jahr 2019 werden aktuell weitere unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Komplement-Inhibition in klinischen Studien getestet. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Patienten unter Komplementinhibition heute deutlich verlängert.

6.2.3.1 Komplement-Inhibition durch Eculizumab oder Ravulizumab

Eine zielgerichtete Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab. Durch den Austausch im Bereich der variablen Antigenbindungsstelle kommt es zu einer pH-abhängigen Dissoziation von C5 im Endosom. Andererseits kommt es durch den Austausch zweier Aminosäuren in der CH-3 Domäne der schweren Kette zu einer pH-abhängigen Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dadurch kann nach Dissoziation von C5 im Endosom der Antikörper nach extrazellulär recycelt werden [...]. Dadurch wird eine Verlängerung der klinischen terminalen Halbwertszeit von 11.3 Tage für Eculizumab auf 49.7 Tage für Ravulizumab erreicht.

[...] Die Anti-C5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab können aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse der PNH beeinflussen. Die extravasale Hämolyse bleibt unbeeinflusst und bestimmt neben anderen Faktoren (Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens, CR1-Polymorphismus etc.) das klinische Ansprechen unter diesen Therapien. Die Beurteilung des Ansprechens unter Komplementinhibition kann beurteilt werden anhand des Transfusionsbedarfs, des LDH-, des Hämoglobin-Wertes sowie der Retikulozyten. Das hämatologische Therapieansprechen bei PNH-Patienten wurde seitens der EBMT [European Society for Blood and Marrow Transplantation] erarbeitet und sollte die Grundlage der Beurteilung sowohl des individuellen Ansprechens vor Therapieumstellung als auch der Massstab innerhalb von klinischen Studien sein.»

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Aufgrund der in Aussicht gestellten Ergebnisse aus den jeweiligen Extensionsstudien der Studie 1 und 2 und das Führen eines Registers analog zu SOLIRIS erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit für erwachsene Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren und erwachsene Patienten mit PNH, die klinisch stabil waren, nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren, befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Eine Durchstechflasche ULTOMIRIS mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab (10 mg/ml).

Das empfohlene Dosierungsschema von ULTOMIRIS 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 (s. Tabelle 1). Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. ULTOMIRIS benötigt entsprechend in der Erhaltungstherapie rund 6-7 Infusionen pro Jahr (im Vergleich zu rund 26 Infusionen pro Jahr mit SOLIRIS). 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.

Tabelle 1 aus Swissmedic Fachinformation: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab:

Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300
≥ 100	3.000	3.600

Ravulizumab wurde nicht bei Patienten mit PNH und einem Körpergewicht unter 40 kg untersucht. 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. Anhand der obenstehenden empfohlenen Dosierungen gibt es mit den Durchstechflaschen zu 300 mg Ravulizumab keinen Verwurf. Wird das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet, dürfen die Lagerungszeiten bei 2 °C – 8 °C bzw. bei Raumtemperatur nicht mehr als 24 Stunden bzw. 6 Stunden betragen, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist. Angebrochene Vials könnten demnach nicht zur Therapiefortsetzung weiterverwendet werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA: Assessment report Ultomiris (26 April 2019):

„The benefit/risk of continuous versus intermittent disease-driven treatment with ravulizumab would be of interest, given the fact that PNH is a chronic disease. In this context data about ravulizumab

discontinuation and outcome of these patients who discontinued ravulizumab in the long term follow up should be submitted once the trials have been completed (See RMP).

2.5.4. *Conclusions on the clinical efficacy: The results presented show the non inferiority of ravulizumab versus eculizumab in complement inhibitor-naïve and eculizumab-experienced PNH patients, for primary endpoints and for all endpoints of key secondary efficacy in both Phase 3 studies. The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to efficacy: Final Clinical Study Report for Studies ALXN1210-PNH-301 and ALXN1210-PNH-302 should be submitted when available.*

2.6.2. *Conclusions on the clinical safety: Overall, the safety profile of ravulizumab appears similar to that of eculizumab in patients with PNH, both in patients complement inhibitor naïve and in patients already on treatment with eculizumab. [...] Safety data are limited. Final results of both studies will be submitted as a category 3 measure (see RMP) in the post authorisation phase to better characterize the safety profile of ravulizumab. The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to safety:*

- *PNH Registry study: to collect and evaluate safety data specific to the use of SOLIRIS / Ultomiris and to collect data to characterise the progression of PNH as well as clinical outcomes, mortality and morbidity in SOLIRIS / Ultomiris and non-SOLIRIS / Ultomiris treated patients.*
- *PNH extension safety study ALXN1210-PNH-301; the Final Clinical Study Report for Study ALXN1210-PNH-301 should be submitted when available.*

3.7.1. *Importance of favourable and unfavourable effects: In both phase 3 studies ravulizumab achieved statistically significant non-inferiority compared to eculizumab, with lower bound of the 95% confidence interval (CI) being greater than the pre-specified NIMs, reducing and maintaining control of haemolysis in patients with PNH. The evidence of non-inferiority was considered statistically convincing and there is good concordance among efficacy endpoints. Considering those results and non-inferiority design, and the indication being in line with eculizumab, ravulizumab offers an option to patients with a very rare disease with the added potential advantage of a more convenient treatment schedule as per the q8w dose. From a safety point of view, while no major differences have been observed in the safety profile of ravulizumab compared to eculizumab, data are still rather limited, thus, additional data in the long term will be obtained from post authorisation studies to better characterize the safety profile of ravulizumab.”*

FDA: BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation: BLA 761108 Ultomiris (ravulizumab):

Version date: February 1, 2016 for initial rollout

«The data submitted by the applicant provides for substantial review of effectiveness. The approval recommendation is supported by the results of two randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority phase 3 studies (Study ALXN1210 PNH 301 and ALXN1210 PNH 302). [...] In summary, the results from studies ALXN1210 PNH 301 and ALXN1210 PNH 302 demonstrate the non-inferiority of ULTOMIRIS to eculizumab in patients with PNH. ULTOMIRIS appears to retain the efficacy of eculizumab in patients with PNH with a less frequent (8 weekly versus 2 weekly) dosing regimen which may be less burdensome to patients. To mitigate the risk of possible serious meningococcal infections, ULTOMIRIS will only be available through a REMS and under the Ultomiris REMS, providers must enroll in the program. »

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG: Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand 30.10.2019

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; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

G-BA: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab (6. Februar 2020)

«Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In die Studie wurden ausschliesslich therapienaive Patienten eingeschlossen. Somit liegen für Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, keine Daten vor. In der vorgelegten Studie traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.»

«Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 302 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In den vorgelegten Studien traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.»

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Durch eine Verlängerung der klinischen terminalen Halbwertszeit von Ravulizumab können die Infusionsintervalle in der Erhaltungstherapie von einer Infusion alle 2 Wochen mit Eculizumab auf eine

Infusion alle 8 Wochen mit Ravulizumab erhöht werden. Einen Zusatznutzen von Ravulizumab vs. Eculizumab bezüglich der Wirksamkeit ist nicht belegt. Patienten, die trotz einer Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität aufzeigen, wurden in den Studien nicht betrachtet. Bei diesen Patienten ist der Nutzen von Ravulizumab unklar. Weiter scheint der hämatologische Nutzen während der Behandlung mit Eculizumab bei PNH zwischen einzelnen Patientengruppen heterogen zu sein. Ob dies auch für Ravulizumab zutrifft ist anhand der vorgelegten Daten nicht schlüssig geklärt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- zum Verfügungszeitpunkt lag das TQV Preis-Niveau für ULTOMIRIS, 1 Durchstechflasche zu 30 ml, Inf. Konz. 300 mg/30 ml bei Fr. 5'165.90:

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosisstärke/ Packungsgrösse	Empfohlene Dosierung in der Erhaltungsphase mit KG von 72 kg	Anzahl Vials pro Verabreichung	Anzahl Vials pro Jahr	FAP [Fr.] (Stand 1. März 2020)	Jahres- Therapiekosten (365 d) [Fr.]
SOLIRIS	Eculizumab	Inf. Konz. 300 mg/30ml, 1 Durchstechflasche zu 30 ml	900 mg alle 14 Tage	3	78.2143	4'735.41	370'376.71
						TQV-Preis für ULTOMIRIS [Fr.]	
ULTOMIRIS	Ravulizumab	Inf. Konz. 300 mg/30ml, 1 Durchstechflasche zu 30 ml	3'300 mg (KG ≥ 60 kg bis < 100 kg) alle 8 Wochen (56 Tage)	11	71.6964	5'165.90	370'376.71

- ohne Innovationszuschlag,
- zum Verfügungszeitpunkt galt folgender von der Zulassungsinhaber eingereichter Auslandpreisvergleich mit Datum vom 11. August 2020, Preisen aus 5 Referenzländern (DK, DL, SE, FI, AT) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche zu 30 ml, Inf. Konz. 300 mg/30 ml	Fr. 5'186.17

- unter hälftiger Gewichtung von APV und TQV ergibt sich ein FAP für ULTOMIRIS, 1 Durchstechflasche zu 30 ml, Inf. Konz. 300 mg/30 ml zu Fr. 5'176.04. Der beantragte FAP zu Fr. 5'165.90 (ergibt bezüglich den Jahrestherapiekosten eine Preisparität zu SOLIRIS zu Fr. 370'376.71), welcher tiefer liegt als die hälftige Summe aus APV und TQV, wird als wirtschaftlich erachtet, da das BAG keinen Grund sieht, dass ULTOMIRIS teurer sein darf als SOLIRIS.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche zu 30 ml, Inf. Konz. 300 mg/30 ml	Fr. 5'165.90	Fr. 5'336.05

- mit einer Limitierung:
„Vor Therapiebeginn ist eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach Rücksprache mit dem Vertrauensarzt erforderlich.“

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität.

Eine hohe Krankheitsaktivität ist definiert als LDH-Wert $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal/oberer Grenzwert) [ULN des LDH Spiegels: 246 U/L] sowie das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden PNH-bedingten Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor Therapiebeginn: Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), ein zurückliegendes schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschliesslich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung; oder eine zurückliegende PNH-bedingte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Die klinische Stabilität ist definiert als LDH Wert $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ [ULN des LDH Spiegels: 246 U/L] sowie kein LDH Wert $> 2 \times \text{ULN}$ in den vorangegangenen 6 Monaten und kein unerwünschtes schweres kardiovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen 6 Monaten.

Liegt nach Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität vor, wird ULTOMIRIS nicht vergütet.

Alle mit ULTOMIRIS behandelten Patienten müssen in einem Register erfasst werden (die Therapie kann erst nach Bestätigung des Einschlusses des Patienten in dem Register begonnen werden, ein Auszug über die Erfassung des Patienten im Register ist dem Gesuch um Kostengutsprache beizulegen). Sofern ein Patient die erforderliche schriftliche Einwilligung zur Erfassung seiner Daten verweigert, muss dies ausgewiesen werden.

Die Indikationsstellung zur Therapie und die Kontrollen der Patienten im Rahmen der Führung des Registers dürfen nur in Universitätszentren oder in den Kantonsspitälern Aarau, Bellinzona, Luzern, Chur und St. Gallen erfolgen. Die Verabreichung der ULTOMIRIS -Therapie zwischen diesen Kontrollen kann in einem lokalen Spital erfolgen.

Der behandelnde Arzt des Zentrums übermittelt die erforderlichen Daten laufend im vorgegebenen Internettool des Registers Swiss Soliris Reimbursement Registry (SSRR). Dieses Register wird für alle mit SOLIRIS wie auch ULTOMIRIS behandelten Patienten genutzt. Das BAG kann die Daten jederzeit einsehen und erhält alle 12 Monate einen konsolidierten Bericht.

Das Zentrum ist verpflichtet, für das Register von ULTOMIRIS mindestens folgende Daten zu erfassen:

- 1) Angabe anonymisierter Patienten-Daten mit der Indikationsstellung paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) inklusive Geburtsjahr, Geschlecht und Körpergewicht.
 - 2) Vor Behandlungsbeginn ist der IST-Zustand zu dokumentieren. Die PNH ist mittels Bestimmung eines PNH-Klon von mindestens 10% zu dokumentieren. Die Patienten müssen vorgängig gegen Meningokokken geimpft werden.
 - 3) Nach 3 Monaten und anschliessend 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn ist das therapeutische Ansprechen (hämatologische Parameter, LDH-Werte, PNH-Symptome wie Abdominalschmerzen, Brustschmerzen, Dyspnoe und Schmerzen, welche eine medizinische Massnahme erfordern, Leistungsfähigkeit anhand einer „quality of life“-Skala, Bedarf an Transfusionen, thrombotische Ereignisse, Auftreten von Niereninsuffizienz und pulmonal-arterieller Hypertonie), inklusive Datum der Untersuchung zu erfassen. Dosisstärke und Dosierungsfrequenz von ULTOMIRIS müssen im Register festgehalten werden. Ab dem 2. Behandlungsjahr erfolgen die Kontrollen alle 6 Monate, im 2. Jahr somit 18 und 24 Monate nach Therapiebeginn.
 - 4) Bei Therapieende ist der Grund anzugeben. Patienten mit ungenügendem therapeutischem Ansprechen müssen die Therapie abbrechen. Ein therapeutisches Ansprechen wird angenommen, wenn beim behandelten Patienten eine Reduktion der LDH um mindestens 60% sowie eine Besserung eines der klinischen Parameter beobachtet wird. Bei ungenügendem Ansprechen muss der behandelnde Arzt anhand des klinischen Verlaufs angeben, weshalb eine Weiterführung der Therapie indiziert ist. Nach 12 Monaten Therapie muss der Transfusionsbedarf reduziert worden sein.
 - 5) Die Kostengutsprache ist jährlich zu erneuern.
 - 6) Preisberechnung des Vertriebsanteils aufgrund des Fabrikabgabepreises zuzüglich einer Fixmarge von Fr. 40.00 wegen der speziellen Verteilersituation (praktisch kein Zwischenhandel, analog den Blutpräparaten) zuzüglich MWST.“
- mit folgenden Auflagen:

- Dem BAG ist rechtzeitig ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere SL-Listung von ULTOMIRIS einzureichen. Im Rahmen dieses Gesuches werden die Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Mit dem Neuaufnahmegesuch müssen, sofern vorhanden, die abschliessenden klinischen Studienberichte für die Studien 1 (LXN1210-PNH-301) und 2 (ALXN1210-PNH-302) sowie die Daten der PNH Registry Study eingereicht werden.
- Dem BAG ist alle 12 Monate ein konsolidierter Bericht der Register-Daten zu ULTOMIRIS vorzulegen.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2022.