

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 25.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ergebnisse der Frage 1 des Fragebogens zur PNH-Patientenpräferenz	27
Tabelle 3-2: Ergebnisse der Frage 2 des Fragebogens zur PNH-Patientenpräferenz	28
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Fragen 4–11 des Fragebogens zur PNH-Patientenpräferenz. [Arzneimittel]: „ <i>Soliris (Eculizumab)</i> “ oder „ <i>ALXN1210</i> “	29
Tabelle 3-4: Weltweite Prävalenz von Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie.	31
Tabelle 3-5: Anzahl von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie in Deutschland.	31
Tabelle 3-6: Landesspezifische Prävalenzen von Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie.	32
Tabelle 3-7: Inzidenz von PNH (weltweit und länderspezifisch)	34
Tabelle 3-8: Anzahl von Studienteilnehmern im Internationalen PNH-Register.	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.	37
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab.	37
Tabelle 3-11: Anteil pädiatrischer PNH-Patienten an der gesamten PNH-Population, weltweit und landesspezifisch.	38
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	53
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	56
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	57
Tabelle 3-16: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab.	59
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	61
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	63
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.	63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).	64
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).	65
Tabelle 3-22: Infusionsrate.	73

Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen..... 81
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen..... 81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Hämoglobinurie, die dunkle Färbung des Morgenurins, ist das namensgebende Kennzeichen der PNH (21).....	16
Abbildung 3-2 „Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie“ gemäß der Leitlinie (11).	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
aHUS	atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom
AVP	Apothekenverkaufspreis
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EPAR	European Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	refraktäre generalisierte Myasthenia gravis
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
HDA	<i>High Disease Activity</i>
HMDS	<i>Haematology Malignancy Diagnostic Service</i>
IPIG	International PNH Interest Group
IU	International Unit, internationale Einheit
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	Membranangriffskomplex (Membrane Attack Complex)
MAVE	<i>major adverse vascular event</i>
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₃	Nitrat
PIG-A	Phosphatidylinositol-Glykan Klasse-A
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PNH-PPQ	<i>PNH-patient preference questionnaire</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ravulizumab (Ultomiris[®], Alexion Europe SAS) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, und bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist Eculizumab (Soliris[®], Alexion Europe SAS, Frankreich). Eculizumab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten. In einer Behandlung der PNH ist der klinische Nutzen bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-223) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat am 22. Februar 2019 in der Geschäftsstelle des G-BA stattgefunden (3). Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit PNH Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Alexion stimmt mit der Entscheidung des G-BA überein und befürwortet Eculizumab insbesondere als zweckmäßige Vergleichstherapie, da es gemäß der Zulassung im Indikationsgebiet neben Ravulizumab die einzige andere medikamentöse Behandlung im Anwendungsgebiet PNH darstellt. Außerdem wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung aller Patienten mit symptomatischer hämolytischer (nicht-aplastischer) PNH, bei denen eine chronische Hämolyse, eine hämolytische Krise oder eine Thromboembolie vorliegt, Eculizumab empfohlen (4).

Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung

Gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO-) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (5):

- a) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- b) Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- c) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- d) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Zu Kriterium a)

Derzeit ist neben Ravulizumab der Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris[®], Alexion Europe SAS, Frankreich) die einzige andere in Deutschland zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im Anwendungsgebiet PNH. Eculizumab wurde 2007 EU-weit als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für die Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie zugelassen. Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie. Es wirkt als C5-Komplementinhibitor und wird gemäß der Zulassung außerdem zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit aHUS sowie zur Behandlung von Erwachsenen gMG bei AChR-Antikörper-positiven Patienten angewendet (2, 6).

Zu Kriterium b)

Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Zu Kriterium c)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen bislang keine Beschlüsse des G-BA vor.

Zu Kriterium d)

Ravulizumab wird, wie zuvor beschrieben, angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen

Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, und bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Somit umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse, unabhängig davon, ob begleitend ein Knochenmarkversagen, z.B. im Rahmen einer aplastischen Anämie, vorliegt. Eine allogene Stammzelltransplantation ist somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Ravulizumab für Patienten mit klinischen Symptomen einer Hämolyse ausschließlich der Antikörper Eculizumab zugelassen. Auch die aktuelle Leitlinie der DGHO empfiehlt Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen als Standardtherapie zur Behandlung aller symptomatischer hämolytischer Patienten, insbesondere bei Komplikationen wie hämolysebedingtem Transfusionsbedarf, nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiierter Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen (4).

Laut Fachinformation von Eculizumab ist der klinische Nutzen bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen (2). Das entspricht auch der Studienpopulation der Zulassungsstudie ALXN1210-PNH-301, für die als Einschlusskriterien unter anderem ein um $\geq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalwerts erhöhter LDH-Wert sowie das Vorliegen definierter PNH-Symptome galten. Die Studienteilnehmer der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden bereits zuvor mit Eculizumab behandelt, sodass das Vorliegen von erhöhten LDH-Werten und PNH-Symptomen kein Einschlusskriterium darstellte (7, 8). Zusätzlich zur Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab wurden außerdem gemäß der Leitlinie sowohl im Interventions- wie auch im Kontrollarm der klinischen Studien supportive Therapieoptionen eingesetzt (4). Damit ist Eculizumab als Standardtherapie zur Behandlung von PNH in der deutschen Versorgungslandschaft etabliert.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Ravulizumab wurde der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV entnommen (3).

Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet PNH eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten durchgeführt. Die Suche nach Fachpublikationen wurde in der Datenbank Pubmed durchgeführt. Für diese Suche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „paroxysmal nocturnal hemoglobinuria“, „Marchiafava-Micheli syndrome“.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Ultomiris® 300 mg - Fachinformation. 2019.
2. Alexion Europe SAS. Soliris® 300 mg - Fachinformation. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-223: Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie. 2019.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2017.
6. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab), Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. 2017.
7. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2018.
8. Alexion Pharmaceuticals Inc. 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. Clinical Study Report. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen, wie Erythrozyten und Leukozyten, gekennzeichnet ist. Dadurch sind die Zellen schutzlos dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt (1, 2) und es kommt zu einer chronischen Hämolyse, der Zerstörung von Erythrozyten. Die hierdurch bedingte klinische Präsentation ist gekennzeichnet durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (1, 3).

Das für die Erkrankung verantwortliche mutierte Gen Phosphatidylinositol-Glykan Klasse-A (*PIG-A*) ist auf dem X-Chromosom lokalisiert. Da Frauen durch die embryonale X-Inaktivierung und Männer generell nur ein aktives X-Chromosom aufweisen, reicht eine somatische Mutation von *PIG-A* aus, um zum Erkrankungsbild PNH zu führen. Die Erkrankung kann im Gegensatz zu X-chromosomal erbkrankheiten sowohl bei Frauen wie auch Männern auftreten (3-8). Die PNH tritt in allen Altersgruppen, auch bei Kindern, auf, wird jedoch überwiegend im Alter von Anfang bis Mitte 30 diagnostiziert. Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt bei Anfang 30 (5-7). Die Erkrankung ist nicht auf bestimmte Regionen oder Ethnizitäten beschränkt (3, 9). Da die Krankheit durch unspezifische klinische Manifestationen geprägt ist und zudem gleichzeitig weitgehend klinisch heterogen auftritt, ist PNH vermutlich stark unterdiagnostiziert und es vergehen oft mehrere Monate oder Jahre bis zur Diagnose (5, 6, 10-13).

Pathomechanismus

PNH wird durch eine somatische Mutation des *PIG-A*-Gens auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen ausgelöst. Das Genprodukt von *PIG-A* bildet die Voraussetzung für den ersten Schritt der Biosynthese des Glykolipids Glycosylphosphatidylinositol (GPI), welches verantwortlich für die Anheftung bestimmter Oberflächenproteine an die Zellmembran ist ("GPI-Anker"). Aufgrund der Mutation besteht bei den betroffenen Blutzellen („PNH-Zellen“) ein Mangel an GPI. Da GPI notwendig für eine Verankerung unterschiedlicher Membranproteine in die Zellmembran ist, resultiert der GPI-Mangel in einem Fehlen ebenjener Proteine. Eine wichtige Rolle für die Entstehung der PNH spielen hierbei insbesondere

Proteine, die die Aktivierung des Komplementsystems inhibieren. Dieses stellt einen wichtigen Mechanismus zur Abwehr von pathogenen Mikroorganismen dar und erfolgt durch eine Komplementkaskade. Die Komplementkaskade kann über unterschiedliche Wege aktiviert werden, die insgesamt zu einer kontinuierlichen Komplementaktivierung führen, und denen eine enzymatische Spaltung des als Komplementfaktor C5 bezeichneten Proteins in die Produkte C5a und C5b gemeinsam ist. Das Spaltungsprodukt C5b lagert sich im Rahmen des letzten Schritts, der terminalen Komplementaktivierung, mit weiteren Proteinen zusammen und bildet auf der Zelloberfläche den Membranangriffskomplex (*Membrane Attack Complex*, MAC) aus. Die Ausbildung dieses Komplexes auf der Zelloberfläche löst die Entstehung eines transmembranen Kanals, der lytischen Pore, aus. Diese bewirkt durch die Perforation der Zellwand eine Zellyse und führt so zum Zelltod (z.B. von Pathogenen). Da diese Form der Zerstörung komplementabhängig ist und innerhalb der Blutgefäße stattfindet, wird sie als intravasale Komplement-vermittelte Zytolyse bezeichnet. Die Komplementaktivierung wird mithilfe unterschiedlicher membrangebundener sowie auch löslicher Komplement-inhibitorischer Proteine, wie z.B. CD55 oder CD59, streng reguliert, um einen ungewollten Angriff auf gesunde körpereigene Zellen zu verhindern. Durch die Expression dieser Komplement-inhibitorischen Proteine sind gesunde Zellen des Blutes im Normalzustand vor einer Komplementaktivierung und einer resultierenden Komplementvermittelten Lyse geschützt (1, 2, 14-16).

Bedingt durch die PNH-Erkrankung kommt es in betroffenen Zellen des Blutes zu einer fehlenden Verankerung der Komplement-inhibitorischen Proteine CD55 und CD59. Hierdurch werden eine chronische unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und eine chronische Komplementvermittelte intravasale Zellyse der körpereigenen Zellen hervorgerufen. Erythrozyten, in denen der Zerstörungsprozess als Hämolyse bezeichnet wird, sind hierfür besonders anfällig (15, 16). Die chronische Hämolyse bedingt die für die PNH typischen krankheitsassoziierten Symptome (3, 11).

Während der intravaskulären chronischen Hämolyse werden Erythrozyten zerstört und Hämoglobin ins Blutplasma freigesetzt. Das freie Hämoglobin wird vom Serumprotein Haptoglobin in Form eines Haptoglobin-Hämoglobin-Komplexes gebunden. Der Komplex wird anschließend durch Zellen des Immunsystems erkannt und abgebaut. Da Haptoglobin nicht recycelbar ist, führt eine chronische Hämoglobinausschüttung letztlich zu einer Erschöpfung von Haptoglobin (17, 18). Des Weiteren wird eisenhaltiges Häm, die Sauerstoff-bindende Komponente des Hämoglobins, freigesetzt und bindet mit hoher Affinität an das Plasmaprotein Hämopexin. Auch dieser Komplex wird in einer Reihe von enzymatischen Schritten in der Leber abgebaut (18).

Die Bindung und der Abbau der freigesetzten Moleküle sind regulierende Mechanismen des Körpers zu deren Entfernung aus dem Blut. Während einer akuten oder chronischen Hämolyse ist die Kapazität dieser Mechanismen jedoch erschöpft, sodass die Konzentrationen an Hämoglobin und Häm im Blut ansteigen. Das angereicherte Hämoglobin reagiert schnell und irreversibel mit Stickstoffmonoxid (NO, wodurch Nitrat (NO₃) und Methämoglobin entstehen. NO ist u.a. verantwortlich für die Relaxation des glatten Muskelgewebes, verhindert eine

Aktivierung der Blutplättchen und die Aggregationsreaktion. Es reguliert so den Gefäßtonus und spielt eine wichtige Rolle in der Homöostase des vaskulären Endothels. Da bereits kleinste Mengen an Hämoglobin zu einer vollständigen Inhibition von NO im Endothel führen, kommt es zur endothelialen Dysfunktion (18, 19).

Neben der Freisetzung von Hämoglobin und Häm bei der Hämolyse kommt es außerdem zu einer Freisetzung von Arginase, welche das Substrat der NO-Synthase, die Aminosäure L-Arginin, konvertiert und somit der enzymatischen Synthese von NO entgegenwirkt. Daher vermindert die Freisetzung von Arginase zusätzlich die Verfügbarkeit von NO im Gefäßsystem (18).

Die chronische Hämolyse sowie die resultierende Depletion von NO aus dem Gefäßsystem bedingt die für die PNH typischen krankheitsassoziierten Symptome und trägt nachweislich zu einer erhöhten klinischen Morbidität bei (18).

Symptomatik und Krankheitslast

Ungefähr 93 % der Patienten mit PNH berichten von erkrankungsbedingten Symptomen. Zu den häufigsten auftretenden Symptomen gehören Fatigue (80–81 %), Dyspnoe (45–64 %), Kopfschmerzen (63 %), Hämoglobinurie (45–62 %), abdominelle Schmerzen (35–44 %) und Brustschmerzen (33 %) (3, 20). Weitere PNH-assoziierte Symptome sind erektile Dysfunktion (24–38 % der männlichen Patienten) und Dysphagie (16 %) sowie Schwäche, Thoraxschmerzen und Übelkeit. Zudem haben 13–16 % der Patienten mit PNH eine Vorgeschichte von Thrombosen und 14–42 % der Patienten sind von einer Nierenfunktionseinschränkung betroffen (3, 11, 20).

Die klinischen Symptome, z.B. Fatigue, werden durch die kontinuierliche Zerstörung der Erythrozyten in Form der chronischen Hämolyse hervorgerufen, welche zudem in einer hämolytischen Anämie resultieren kann. Das Ausmaß der Fatigue ist hierbei nicht linear mit dem Ausmaß der Anämie, sondern korreliert mit dem Ausmaß der Hämolyse und dem Anteil GPI-defizienter Zellen, welcher als PNH-Klongröße bezeichnet wird (11).

Der natürliche Krankheitsverlauf kann sich über Jahrzehnte hinwegziehen. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, verläuft die Hämolyse chronisch und es können zusätzlich hämolytische Krisen (Paroxysmen) auftreten. Während dieser Paroxysmen kommt es verstärkt zu Symptomen wie Ösophagusspasmen, Übelkeit und Schluckbeschwerden, aber auch intensiven Schmerzen, insbesondere Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Thoraxschmerzen, Muskelschmerzen und Bauchschmerzen (11).

Hämoglobinurie beschreibt die typische dunkle Färbung des Morgenurins (siehe Abbildung 3-1). Die Färbung wird durch die chronische Hämolyse in Kombination mit der Aufkonzentrierung des Urins am Morgen verursacht. Gewöhnlich verschwindet die Verfärbung im Tagesverlauf (5). Zwischen 26 % und 62 % der Patienten weisen eine Hämoglobinurie auf (3, 11, 20).

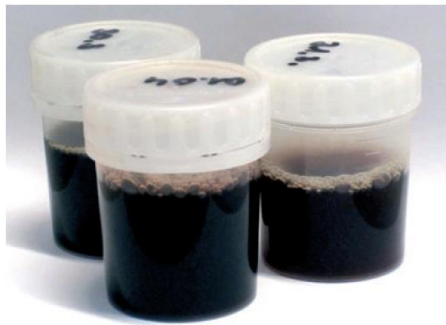


Abbildung 3-1: Hämoglobinurie, die dunkle Färbung des Morgenurins, ist das namensgebende Kennzeichen der PNH (21).

Die chronische Hämolyse und die resultierende Depletion von NO verursachen gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für **Thrombosen**, welche die klinisch relevantesten Komplikationen für Patienten mit PNH darstellen (18, 22). Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit PNH. Ungefähr 40–67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache werden durch eine Thromboembolie verursacht. 29–44 % der PNH-Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens ein thromboembolisches Ereignis, wobei thromboembolische Ereignisse sehr plötzlich auftreten können (23). Selbst unter einer effektiven Antikoagulationstherapie besteht ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse (11). Thromboembolische Komplikationen sind zudem mit einer geringen Überlebenschance assoziiert. So ist das Mortalitätsrisiko um das 5- bis 15,4-fache erhöht, 4 Jahre nach dem Auftreten einer Thrombose beträgt die Überlebensrate nur 40 % und 8 Jahre nach Auftreten einer Thrombose beträgt das relative Risiko 10,2 (23).

Thrombosen treten bei Patienten mit PNH in vielen verschiedenen anatomischen Regionen auf (1, 24). Häufige Orte des Auftretens sind die intra-abdominellen und die zerebralen Venen, wodurch Thrombosen eine hauptsächliche Ursache für die Morbidität und Mortalität bei PNH sind. Bei mehr als einem Fünftel der Patienten treten Thrombosen an mehreren Stellen auf (23). Eine der häufigsten PNH-assoziierten Thrombosen ist die Leberventhrombose (Budd-Chiari-Syndrom), welche bei 7,5–25 % der Patienten auftritt und zu Leberversagen und damit häufig zum Tod führen kann (23, 25). Betroffene Patienten leiden unter akuten oder chronischen abdominellen Schmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme. In manchen Fällen verläuft die Leberventhrombose jedoch asymptomatisch (11, 23). Portalvenenthrombosen, welche ebenfalls vermehrt bei PNH-Patienten auftreten, kündigen sich durch klinische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und eine Leberdysfunktion an (11). Thrombosen können bei Patienten mit PNH auch subklinisch verlaufen und zu Langzeitschäden an den Organen führen. Die Mehrheit der Patienten mit subklinischen Thrombosen weist eine beeinträchtigte kardiale Funktion auf (23, 26).

Die häufigste neurologische Komplikation der PNH ist eine Thrombose im Sinus sagittalis superior, die in mehr als einem Drittel der Fälle tödlich endet. Sinusvenenthrombosen können neurologische Symptome wie z.B. starke Kopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfe, veränderter

Bewusstseinsgrad, Papillenödem, Lähmung der Gehirnnerven und Thrombose der zentralen Netzhautvene verursachen. Zerebrovaskuläre Ereignisse sind mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden (11, 23).

Wenn dermale Venen von einer Thrombose betroffen sind, leiden die Patienten unter schmerzhaften, verfärbten Hautläsionen. In Folge dessen können größere Hautareale von einer Nekrose betroffen sein. Auch ein Darminfarkt mit Symptomen eines Darmverschlusses kann bei Patienten mit PNH auftreten. Schmerzhafte mesenteriale Venenthrombosen, die zum Teil auch kleine periphere Venen betreffen und eine transiente Ischämie verursachen können, gehen mit abdominellen Schmerzen, Fieber, Verstopfung und rektalen Blutungen einher. Duodenale Venenthrombosen können ebenfalls bei PNH-Patienten auftreten. Als Folge von den Darm betreffenden Thrombosen können sich Strikturen entwickeln, sodass bei manchen Patienten sogar Teile des Darms entfernt werden müssen. Nierenvenen- und Nierenarterienthrombosen sind zwar selten bei Patienten mit PNH, können aber eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Folge haben (23).

Bei ca. einem Drittel der Patienten mit PNH treten tiefe Venenthrombosen in den unteren Gliedmaßen auf (23). Auch Lungenembolien wurden bei PNH dokumentiert und sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (24, 25). PNH ist auch mit einem verstärkten Auftreten von arteriellen Thrombosen verbunden, die häufig die zerebralen und koronaren Arterien betreffen. Bei ca. 50 % der PNH-Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, ist eine arterielle Thrombose das erste Anzeichen (23).

Die durch die Hämolyse bedingte Depletion von NO ist entscheidend verantwortlich für die glattmuskuläre Dystonie, Endotheldysfunktion und Thrombopathie. Diese verursachen wiederum die relevanten morbiditäts- und mortalitätsbestimmenden Symptome und Komplikationen der PNH (18). So können unerwünschte Kontraktionen in der glatten Muskulatur, wie z.B. im Gastrointestinaltrakt, hervorgerufen werden. Dies äußert sich klinisch bei PNH-Patienten in Form von episodisch auftretenden oder anhaltenden **starken abdominellen Schmerzen und Dysphagie**. Auch **Rückenschmerzen** und **Kopfschmerzen** können auftreten. In der Regel lassen sich diese Schmerzen nicht durch Analgetika oder Verhaltensänderungen lindern. Aufgrund der hämolytisch bedingten reduzierten NO-Konzentration im Gefäßsystem kann es bei Männern mit PNH zusätzlich zu einer **erektilen Dysfunktion** kommen (1, 5).

Ebenfalls bedingt durch den erhöhten Verbrauch sowie die verminderte Synthese von NO zeigt ca. die Hälfte aller PNH-Patienten Anzeichen einer **pulmonalen Hypertonie**. Diese kann zu Kurzatmigkeit und Dyspnoe sowie zu einer zusätzlichen Rechtsherzbelastung führen (26, 27). Die pulmonale Hypertonie stellt zudem einen Risikofaktor für weitere Komplikationen, wie Thrombosen, dar und ist somit als ein schwerwiegendes Symptom der Erkrankung anzusehen (26). Auch eine **arterielle Hypertonie** wurde vermehrt bei PNH-Patienten beobachtet (27), welche gleichzeitig ein Hauptrisikofaktor für hypertensive und koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Aortenaneurysma, eine periphere Arterienerkrankung sowie eine chronische Nierenerkrankung darstellt (10).

Zwei Drittel aller PNH-Patienten zeigen zudem eine **Beeinträchtigung der Nierenfunktion**, welche sich bei 21 % der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Hierbei ist zwischen einer reversiblen Nierenfunktionseinschränkung, hervorgerufen durch einen Vasospasmus der Vasa afferentia, und einer irreversiblen Nierenparenchym-Schädigung, verursacht durch Hämosiderinablagerungen und mikrovaskuläre Thrombosen, zu unterscheiden (11, 28, 29). Die Funktionsstörung kann sich zusätzlich negativ auf die Filtrationsfähigkeit der Niere auswirken. Unter Umständen kann daher bei bis zu zwei Dritteln aller Patienten bei hämolytischen Krisen auch eine Dialyse notwendig werden. Im schlimmsten Fall kann es zu einem Nierenversagen kommen, welches in einem asiatischen Kollektiv für 8–18 % der PNH-bedingten Todesfälle verantwortlich war (30-33).

Alle Patienten weisen des Weiteren ein bestimmtes Ausmaß einer **Zytopenie** auf. Diese kann sich in Form einer **Anämie**, Thrombozytopenie, Leukopenie oder sogar Panzytopenie äußern und in der Ausprägung das Maß einer schweren aplastischen Anämie erreichen. Die Symptomatik der Anämie kann stark zwischen Patienten variieren und von Abgeschlagenheit, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Blässe, Palpitationen, Benommenheit bis hin zu Ohnmacht reichen (4, 5).

Diagnose

Bei Erstdiagnose zeigen nur 26 % der Patienten das namensgebende Symptom der Hämoglobinurie (11). Somit ist ein fehlender Nachweis einer Hämoglobinurie nicht gleichzusetzen mit einem negativen PNH-Testergebnis, und das Vorliegen von Hämoglobinurie kann nicht als zuverlässiges Diagnosekriterium herangezogen werden.

Die derzeitige Standardmethode zum Nachweis einer vorliegenden PNH ist die Durchflusszytometrie. In diesem Messverfahren werden Blutzellen einzeln optisch analysiert, wobei Zielstrukturen, z.B. Oberflächenproteine, mit Fluoreszenzmarkern sichtbar gemacht werden können. Zur Diagnose von PNH müssen dabei mindestens zwei Zellreihen, wie Granulozyten und Erythrozyten, von einem Mangel oder einem Fehlen von mindestens zwei GPI-verankerten Proteinen betroffen sein (1, 4, 11, 34, 35). Anhand der durchflusszytometrischen Analyse lässt sich die PNH-Klongröße, der Anteil an GPI-defizienten Zellen im peripheren Blut, bestimmen (4, 34). Die PNH-Klongröße kann stark variieren und sich auch im Laufe der Zeit intraindividuell ändern (13).

Bei Verdacht auf PNH sollte bei folgenden klinischen Befunden eine Diagnostik mittels Durchflusszytometrie vorgenommen werden (11, 14):

- Intravaskuläre Hämolyse: Hämoglobin- oder Hämosiderinurie, nicht nachweisbares Haptoglobin, erhöhtes freies Plasmahämoglobin, erhöhter Bilirubinspiegel (unkonjugiert)
- Erworbene Anämie und assoziierte Symptome oder Thrombosen
- PNH-assoziierte Erkrankungen, wie aplastische Anämie und myelodysplastisches Syndrom

- Thrombosen unklarer Genese, insbesondere bei atypischer Lokalisation (z.B. Budd Chiari Syndrom der Leber), bei Anzeichen hämolytischer Anämie (erhöhter LDH-Spiegel), bei unklarer Zytopenie, oder in Abwesenheit von Risikofaktoren
- Eisenmangelanämie mit unklarer Ursache, und Anzeichen von Hämolyse oder Zytopenie
- wiederkehrend auftretende abdominelle Schmerzkrisen, insbesondere bei gleichzeitigen Anzeichen einer Hämolyse oder Zytopenie

Nach einer PNH-Diagnose sollte in Abhängigkeit vom Befund und der Klinik eine Verlaufskontrolle des PNH-Klons durchgeführt werden, für welche eine durchflusszytometrische Analyse geeignet ist. Bei Patienten mit dem Nachweis einer signifikanten GPI-defizienten Zellpopulation sollte die durchflusszytometrische Analyse innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose im Abstand von sechs Monaten wiederholt werden, und im Anschluss daran (bei stabilem Verlauf der Erkrankung) jährlich (11, 14).

Nach der aktuellen Leitlinie der DGHO für PNH (11) beinhaltet die PNH-Diagnostik auch obligatorisch eine Bestimmung des Laktatdehydrogenase (LDH)- sowie des Bilirubinspiegels. Da das Enzym LDH bei Zelluntergang freigesetzt wird und Bilirubin ein Abbauprodukt von Hämoglobin ist, stellen beide ein wichtiges Maß für die Hämolyse dar.

Prognose und Mortalität

Die mediane Überlebensdauer beträgt unbehandelt oder mit rein supportiver Behandlung 10 bis 20 Jahre (36, 37). Wie bereits beschrieben, versterben 20 % der nicht oder supportiv behandelten Patienten innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose (7). Zu den häufigsten Todesursachen zählen hierbei Thrombosen, Sekundärinfektionen im Zuge einer schweren Neutropenie sowie sekundäre Blutungen im Zuge einer schweren Thrombozytopenie (11, 23, 38).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

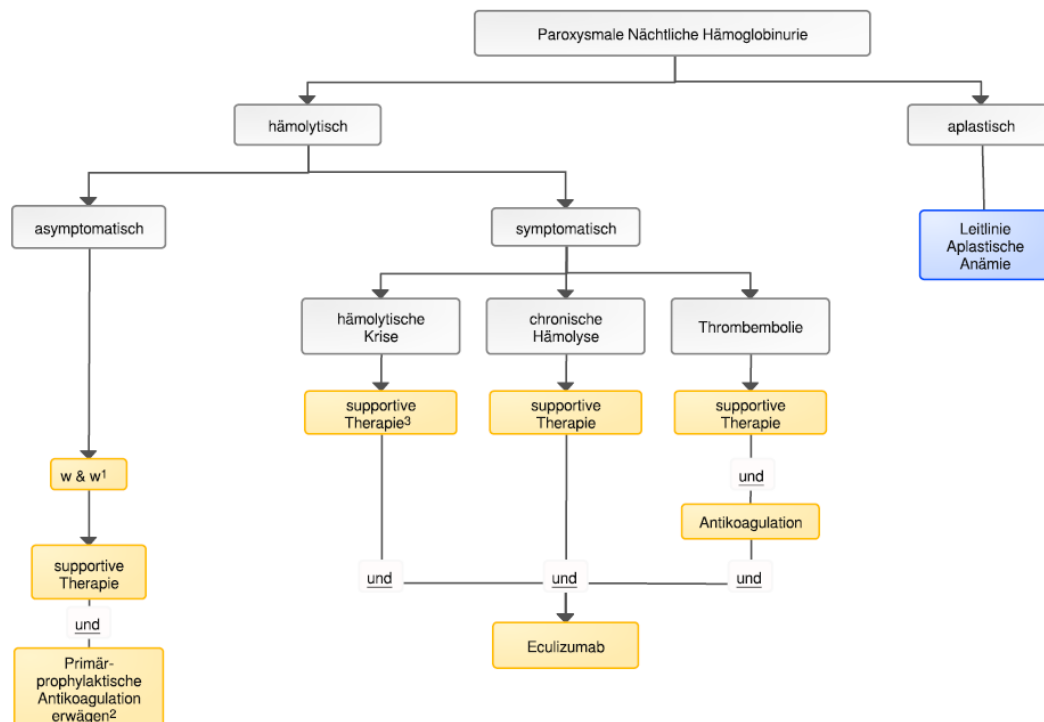
Die PNH ist eine chronische Erkrankung. Somit sind PNH-Patienten lebenslang von den assoziierten Symptomen betroffen. Zu den Symptomen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere einschränken, zählen Fatigue, abdominelle Schmerzen, Kopfschmerzen und Brustschmerzen, Belastungsdyspnoe, Dysphagie sowie erektile Dysfunktion (3, 39, 40).

Ca. 23 % aller Patienten werden aufgrund von PNH-bedingten Komplikationen ins Krankenhaus eingewiesen. Bei weiteren 17 % der Patienten ist PNH der Grund für eine Arbeitsunfähigkeit oder Reduktion der Arbeitszeit (3).

Die PNH hat somit umfangreiche Auswirkungen auf das Leben der betroffenen Patienten. Die krankheitsbedingten Symptome können die Lebensqualität erheblich reduzieren und für die Patienten verheerende Folgen, bis hin zum Tod, haben (3, 41).

Klassifikation der Erkrankung

Für die Therapie von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie wurde durch die DGHO im Rahmen der PNH-Leitlinien ein Algorithmus entwickelt. Im Algorithmus der DGHO wird zwischen einer hämolytischen PNH und einer im Rahmen einer Knochenmarkserkrankung sekundär auftretenden PNH unterschieden. Aplastische Anämie stellt hierbei die häufigste Knochenmarkserkrankung dar. Liegt bei den Patienten nachweislich eine Hämolyse vor, so wird zudem zwischen einer asymptomatischen und einer symptomatischen PNH unterschieden (siehe Abbildung 3-2).



Legende:

¹ w&w - abwartendes Verhalten;

² z. B. bei Größe des PNH-Klons >50% oder thrombophilen Risikofaktoren;

³ Bei einmaliger hämolytischer Krise können Steroide kurzfristig eingesetzt werden. Die Dosis sollte jedoch rasch reduziert und ausgeschlichen werden.

Abbildung 3-2 „Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie“ gemäß der Leitlinie (11).

Die Einteilung der Erkrankung kann durch Anamnese, klinische Symptomatik und bestimmte Laborparameter erfolgen. Dabei wird das Vorliegen einer Hämolyse anhand von Hämolyseparametern (insbesondere LDH) überprüft. Eine symptomatische PNH zeichnet sich schließlich durch das Vorliegen von z.B. hämolysebedingtem Transfusionsbedarf (nicht durch Zytopenie), stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiertes Niereninsuffizienz (Niereninsuffizienz und akutes Nierenversagen), abdominalen Schmerzkrisen, Dysphagien und anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Komplikationen aus (11).

Der Algorithmus der DGHO basiert auf dem Klassifikationsschema der International PNH Interest Group (IPIG), welche eine Unterscheidung zwischen drei Gruppen vorgeschlagen hat: (I) klassische PNH, (II) PNH im Kontext anderer Knochenmarkserkrankungen (am häufigsten Aplastische Anämie) und (III) subklinische PNH (Nachweis von GPI-defizienten Zellen ohne Symptome) (39).

Anhand des Algorithmus der DGHO werden schließlich therapeutische Maßnahmen abgeleitet: Für Patienten mit symptomatischer PNH wird eine Therapie mit dem Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris®) empfohlen. Bei asymptomatischer PNH beruht die Behandlung dagegen auf zunächst abwartendem Verhalten („w & w“) und je nach Bedarf einer supportiven bzw. primärprophylaktischen Antikoagulationstherapie. Die Behandlung einer Aplastischen Anämie sollte anhand der entsprechenden Leitlinie (DGHO, Aplastische Anämie, Leitlinie, 2018) erfolgen (11, 14, 42). Dabei ist zu beachten, dass klinisch wie auch pathophysiologisch ein enger Zusammenhang zwischen der aplastischen Anämie und der PNH besteht. Ca. 15–25 % der Patienten mit einer erworbenen aplastischen Anämie entwickeln eine klinische PNH (11, 43, 44). Zum Zeitpunkt der Diagnose der aplastischen Anämie weisen außerdem mehr als 20 % aller Patienten bereits eine kleine bis moderate Population GPI-defizienter Zellen im Knochenmark auf (11, 45). Im Krankheitsverlauf entwickeln des Weiteren 10–20 % der Patienten mit aplastischer Anämie eine manifeste PNH, häufig viele Jahre, nachdem eine immunsuppressive Therapie abgeschlossen wurde (46). Das Risiko einer sekundären Entwicklung einer PNH in Patienten mit aplastischer Anämie kann hierbei durch eine allogene Stammzelltransplantation minimiert werden. Die PNH stellt somit eine sekundäre klonale Erkrankung der aplastischen Anämie dar und kennzeichnet ihren natürlichen Verlauf (11).

Da die Einschätzung der klinischen Symptomatik einzelner Patienten oft nicht einfach ist, wird hierzu der Besuch eines ausgewiesenen PNH-Zentrums empfohlen (11, 14).

Identifikation der Zielpopulation

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sowie bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (47).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung PNH

Supportive Therapiemöglichkeiten

Die Mehrzahl der Behandlungen von PNH ist darauf beschränkt, individuell auftretende Symptome und Mangelerscheinungen abzumildern, ohne der ursächlichen Komplikation, der chronischen Hämolyse, entgegenzuwirken. Diese supportiven Therapiemöglichkeiten umfassen derzeit entsprechend der Empfehlungen der DGHO (11) die Transfusion von Erythrozytenpräparaten (bei Anämie), die Gabe von Ergänzungsmitteln wie Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 (bei Mangelerscheinungen), die Gabe von Antikoagulantien (bei erhöhtem Thromboserisiko) sowie eingeschränkt die Gabe von Steroiden (bei chronischer Hämolyse oder akuten Krisen) oder von Immunsuppressiva (bei Panzytopenien als Folge zugrunde liegender Knochenmarkserkrankungen) (5, 37).

Eine **Transfusion von Erythrozytenkonzentraten** steht im Zentrum der supportiven Behandlung von PNH bei hämolysebedingtem Transfusionsbedarf. Bei chronisch erniedrigten Hämoglobinwerten oder bei symptomatischer Anämie können Transfusionen in regelmäßigen Abständen erforderlich werden (10, 21, 39, 48). Die Transfusion kann jedoch lediglich die Symptome der Anämie abmildern, jedoch nicht die chronische Hämolyse und die hierdurch hervorgerufenen Symptome verhindern oder beeinflussen (49).

Zur Unterstützung der bei Anämie kompensatorisch gesteigerten Erythropoese wird bei einem nachgewiesenen Mangel **Folsäure** und gegebenenfalls auch **Vitamin B12** gegeben, bei Eisenmangel ist eine Gabe von **Eisen** möglich (5, 21, 39). Auch **Erythropoetin** wird zur Anregung der Blutbildung eingesetzt, kann jedoch durch die gesteigerte Produktion GPI-defizienter Erythrozyten die Hämolyse verstärken und somit die Symptome verschlimmern oder eine hämolytische Krise auslösen. Deshalb ist die Behandlung ausschließlich bei absolutem oder relativem Erythropoetinmangel angezeigt (4, 13, 48).

Eine Therapie mit **Steroiden** zur Behandlung der chronischen Hämolyse wie auch für akute Krisen ist umstritten. Die Behandlung ist rein empirisch und es liegen bislang keine entsprechenden Daten in Form randomisierter Studien zur klinischen Wirksamkeit oder eine Nutzen-Risiko-Analyse vor. Kurzfristige Therapien können unter Umständen den Verlauf hämolytischer Krisen günstig beeinflussen. Die schnelle Wirksamkeit hierbei ist vermutlich auf eine Hemmung des Komplementsystems zurückzuführen. Eine langfristige Therapie ist jedoch kontraindiziert (5, 13, 39).

Um thromboembolischen Komplikationen vorzubeugen, können **Antikoagulantien** eingesetzt werden. Ihr Einsatz führt jedoch zu einem erhöhten Blutungsrisiko und kann bei Patienten, deren Thrombozytenzahl bereits erniedrigt ist, riskant sein. Sie werden daher nur bei PNH-Patienten mit bestimmten Risikofaktoren (z.B. PNH-Klonggröße > 50 %) in Erwägung gezogen. Bei Patienten mit stattgehabtem thromboembolischen Ereignis muss eine lebenslange Antikoagulation erfolgen (5, 14, 23, 25). Zudem wurde berichtet, dass trotz einer prophylaktischen Antikoagulationstherapie thromboembolische Komplikationen auftreten können (37, 50, 51).

Eine **immunsuppressive Therapie** sollte nur zur Behandlung von Panzytopenien als Folge von zugrunde liegenden Knochenmarkserkrankungen erfolgen, wird jedoch nicht zur alleinigen Behandlung der chronischen Hämolyse empfohlen (5, 37).

Da unter Behandlung mit den beschriebenen Therapieformen die Ursache der klinischen Symptomatik, die chronische Hämolyse, nicht verhindert werden kann, ist die Lebenserwartung von PNH-Patienten nach Diagnose mit supportiver Behandlung sehr niedrig und die mediane Überlebensdauer beträgt, wie oben beschrieben, nur 10 bis 20 Jahre (7, 37). Ein Fünftel der Patienten verstirbt unter rein supportiver Therapie innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose (7).

Kurative Therapie

Eine allogene Stammzelltransplantation stellt derzeit die einzige potenziell kurative Behandlungsmöglichkeit für die PNH dar. Dabei kann eine allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung in Erwägung gezogen werden. Aufgrund des hohen Risikos möglicher Komplikationen, wie Transplantatabstoßungen, Infekten und Immunreaktionen, wie Graft-versus-Host-Reaktionen, betragen die Langzeitüberlebensraten jedoch nur ca. 50–60 %. 12 % der Patienten versterben bereits ein Jahr nach der Transplantation (11, 52, 53). Eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH daher im Kontext einer schweren aplastischen Anämie, wenn sich aufgrund der aplastischen Anämie alleine bereits eine Transplantationsindikation ergibt. Komplikationen wie sekundäres Knochenmarkversagen wie bei schwerer aplastischer Anämie, Myelodysplastische Syndrome oder der Übergang in eine akute Leukämie sowie rezidivierende thromboembolische Komplikationen trotz Thromboseprophylaxe oder Eculizumabtherapie können mögliche Situationen sein, aus denen sich eine Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation ergibt (11, 53-55).

Kausale Therapie (Standardtherapie): Limitationen von Eculizumab

Die neben Ravulizumab derzeit einzige andere zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für PNH ist Eculizumab (Soliris[®], Alexion Europe SAS, Frankreich). Die aktuelle Leitlinie der DGHO empfiehlt Eculizumab als Standardtherapie in Kombination mit supportiven Maßnahmen zur Behandlung aller Patienten mit symptomatischer PNH, insbesondere bei Komplikationen wie hämolysebedingtem Transfusionsbedarf, stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiertes Niereninsuffizienz, abdominalen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen (siehe auch 3.2.1, Klassifikation der Erkrankung) (11).

Bei Eculizumab handelt es sich um einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper, der in einem murinen Myelom-(NS0-Zelllinien) Expressionssystem hergestellt wird (49, 56). Eculizumab wirkt als C5-Komplementinhibitor: Er bindet spezifisch und mit hoher Affinität an das humane Komplementprotein C5. Hierdurch inhibiert er C5, verhindert dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und verhindert somit die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 (Membranangriffskomplex). Bei PNH-Patienten wird die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende

Komplement-vermittelte intravasale Hämolyse durch die Behandlung mit Eculizumab (Soliris®) blockiert (1) (siehe auch 3.2.1, Pathomechanismus).

Eculizumab wurde als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) 2007 EU-weit für die Behandlung von Erwachsenen und später auch für Kinder und Jugendliche mit PNH sowie für Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit atypischem Hämolytisch-Urämischem Syndrom (aHUS) zugelassen. Außerdem wird es zur Behandlung von Erwachsenen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten eingesetzt (11, 56, 57).

Die Verabreichung von Eculizumab erfolgt als intravenöse Infusion. Bedingt durch die terminale Halbwertszeit des Antikörpers von $11,3 \pm 3,4$ Tagen sind Dosierungsintervalle von zwei Wochen notwendig (4, 58, 59). Das Dosierungsschema besteht aus einer vierwöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt. Während der Induktionsphase werden erwachsenen PNH-Patienten (≥ 18 Jahre) 600 mg Eculizumab über 25–45 Minuten einmal wöchentlich verabreicht. In der anschließenden Erhaltungsphase werden in Woche 5 und hiernach alle 14 ± 2 Tage 900 mg Eculizumab unter gleichen Infusionsbedingungen verabreicht. Die Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen und erfolgt gewichtsunabhängig (56).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab wurde in der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie TRIUMPH sowie in der einarmigen Phase-3-Studie SHEPHERD untersucht. In beiden Studien zeigten sich unter Eculizumab signifikante Verbesserungen der chronischen Hämolyse, gemessen mittels des Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels, der Hämoglobinwerte, des Transfusionsbedarfs und der Fatigue (49, 56, 60). In einer Metaanalyse der klinischen Studien zeigte sich unter der Therapie mit Eculizumab außerdem eine signifikante Reduktion thromboembolischer Ereignisse (61). In anderen Untersuchungen konnte zudem im Vergleich zwischen Eculizumab-behandelten PNH-Patienten und (supportiv behandelten) historischen Kontrollen unter einer Behandlung mit Eculizumab eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 95,5 % bzw. eine Sechs-Jahres-Überlebensrate von 92 % gezeigt werden, die jeweils signifikant höher lagen als bei den supportiv behandelten historischen Kontrollen (7, 50, 51, 58). Durch die Behandlung mit Eculizumab haben Betroffene heute eine annähernd normale Lebenserwartung und weisen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome sowie eine Verbesserung der Lebensqualität auf (7, 50, 51).

Eculizumab wird gewichtsunabhängig dosiert und es wurde berichtet, dass bei einem Teil der mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten, bedingt durch hohe individuelle Unterschiede und Schwankungen der C5-Spiegel über den Dosierungszeitraum hinweg, keine vollständige und nachhaltige Inhibition des C5-Komplementproteins erzielt wird. So tritt gelegentlich etwa zum Ende des 14-tägigen Behandlungszyklus ein Verlust der C5-Komplementinhibition auf, wodurch das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse besteht (2, 4, 58, 59, 62-67). Eine Definition der Komplikation Durchbruchhämolyse wurde im Rahmen der Ravulizumab-Phase-1b/2-Studien ALXN1210-PNH-103 und -201 durch Röth et al. (2018) anhand von publizierter Fachliteratur und unter Konsultation von Experten im Bereich der

PNH-Therapie etabliert. Eine Durchbruchhämolyse ist definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bei Vorliegen eines um das ≥ 2 -fache der oberen Normgrenze erhöhten LDH-Spiegels. Dabei muss vorher eine erfolgreiche therapiebedingte Reduktion des LDH-Spiegels auf das $< 1,5$ -fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen sein. Zu den prädefinierten Symptomen zählen Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe) oder Anämie (65). Es konnte gezeigt werden, dass unter einer Eculizumab-Behandlung in Fällen einer unvollständigen C5-Komplementinhibition eine Verkürzung der Infusionsintervalle auf 12 Tage zu einer Verbesserung führen kann (11, 58, 67, 68).

Auch Infusionsintervalle von länger als 17 Tagen unter einer Behandlung mit Eculizumab sind mit einem erhöhten Risiko einer Durchbruchhämolyse assoziiert (11, 58). Des Weiteren berücksichtigen die empfohlenen Infusionsintervalle sowie die Dosierung nicht mögliche Unterschiede zwischen den Patienten. Es wurden bei Patienten jedoch eine hohe Heterogenität der Pharmakodynamik von Eculizumab und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei bestimmten Patientenparametern, z.B. Übergewicht, berichtet. Somit kann das Körpergewicht Einfluss auf die klinische Wirksamkeit von Eculizumab haben (58, 63). Zum jetzigen Zeitpunkt existieren noch keine ausreichenden Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen entscheidenden Patientenparametern, der Eculizumab-Plasmakonzentration und den Hämolyseereignissen, um die Dosierung von Eculizumab einer sicheren Verabreichung entsprechend individualisieren zu können (58). Hieraus resultiert für einige Patienten ein erhöhtes Risiko für PNH-bedingte Symptome und ein erhöhtes Thromboserisiko trotz einer Behandlung mit Eculizumab.

Aufgrund des chronischen Verlaufs der PNH kann es durch die derzeitige zweiwöchige Eculizumab-Gabe und Verlaufskontrolle zu einer signifikanten Beeinflussung alltäglicher Aktivitäten im Leben der Patienten kommen. So ist es z.B. für die Patienten notwendig, sich stunden- oder tageweise von der Arbeit oder Schule freistellen zu lassen, um Infusionen erhalten zu können. Aus diesem Grund könnten Patienten Infusionen verpassen und auch eine Ablehnung der Behandlung aufgrund der häufigen Dosisverabreichung ist denkbar. Für Patienten, die sich einer intravenösen Behandlung unterziehen müssten, sind die wichtigsten Gründe für das Ablehnen einer intravenösen Verabreichung hierbei die fehlende Möglichkeit zur Behandlung zu Hause, der mit der intravenösen Verabreichung verbundene Zeitaufwand (z.B. Anreise zum Krankenhaus) oder mit dem Venenzugang assoziierte Probleme und Unbehagen (69).

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ravulizumab

Ravulizumab (Ultomiris®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der wie Eculizumab als C5-Komplementinhibitor wirkt. Ravulizumab wurde entwickelt, um die Infusionsintervalle deutlich zu verlängern bei gleichzeitig patientenindividueller, körperrgewichtabhängiger Dosierung.

Der Antikörper unterscheidet sich von Eculizumab durch die Substitution von vier Aminosäuren, welche die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik des Moleküls deutlich verändern. Durch den Aminosäureaustausch besitzt Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von $49,7 \pm 8,9$ Tagen (Eculizumab: $11,3 \pm 3,4$ Tage) und eine Infusion ist lediglich alle acht Wochen notwendig (59, 65, 70-72).

Aufgrund des gemeinsamen Wirkmechanismus ist das Sicherheitsprofil von Ravulizumab vergleichbar mit dem von Eculizumab und es werden daher keine zusätzlichen Risiken erwartet. Durch die Verlängerung der Infusionsintervalle auf 8 Wochen ergibt sich jedoch in der jährlichen Erhaltungstherapie eine Reduktion der benötigten Infusionen von 26 für Eculizumab auf 6–7 Infusionen von Ravulizumab, sodass im Vergleich zu Eculizumab in der jährlichen Erhaltungstherapie 19–20 Infusionen weniger verabreicht werden müssen, was einer Reduktion der Anzahl der notwendigen Infusionen um ca. 75 % entspricht. Hierdurch kann das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen gesenkt werden. Außerdem ist es für PNH-Patienten somit weniger häufig notwendig, sich stunden- oder tageweise von der Arbeit oder Schule freustellen zu lassen, um Infusionen erhalten zu können, sodass es zu einer geringeren Beeinflussung der Alltagsaktivitäten im Leben der Patienten kommt. Ein längeres Infusionsintervall, das mit einer Senkung der behandlungsbedingten Belastung einhergeht, kann hierbei bei der Behandlung chronischer Erkrankungen die Therapieakzeptanz bzw. die Patientencompliance fördern und die Lebensqualität positiv beeinflussen (73).

Des Weiteren wird Ravulizumab körperrgewichtabhängig dosiert, wodurch eine individualisierte Behandlung ermöglicht wird. Durch die verlängerte Halbwertszeit sowie die individualisierte Dosierung kann Ravulizumab so nachweislich eine vollständige C5-Inhibition über längere Dosierungsintervalle hinweg gewährleisten (72, 74-76). Aufgrund der vollständigen C5-Inhibition sowie der erwarteten gesteigerten Patientencompliance vermag die Therapie mit Ravulizumab außerdem das Risiko einer Durchbruchhämolyse zu senken.

Somit kann Ravulizumab den therapeutischen Bedarf nach einer patientenindividuellen Therapie, die eine zuverlässige C5-Komplementinhibition und damit die Vermeidung von hämolysebedingten Komplikationen bei gleichzeitig längeren Dosierungsintervallen gewährleistet, decken.

Patientenpräferenzen

Dass die während einer Behandlung mit Eculizumab notwendige Infusionshäufigkeit nach Empfinden der Patienten deutliche Einschränkungen des alltäglichen Lebens zur Folge hat, zeigt die Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s mit Eculizumab- sowie

Ravulizumab-behandelten Patienten. ALXN1210-PNH-302s ist eine nichtinterventionelle, nichtinvasive, nichtrandomisierte multizentrische Substudie, in der Patienten untersucht wurden, die zum Zeitpunkt der Studie in der Extensionsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 eingeschlossen waren. Die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde als Basis für die Substudie ALXN1210-PNH-302s ausgewählt, da die Patienten vor Studieneinschluss mit Eculizumab behandelt und anschließend randomisiert einer Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab zugeteilt wurden, wobei alle Patienten spätestens in der Extensionsphase Ravulizumab erhielten.

Ziel der Studie ALXN1210-PNH-302s war die Bewertung der Patientenpräferenz für eine Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab sowie die Identifikation der Faktoren, die zu dieser Patientenpräferenz beitragen. Die Studienteilnahme erfolgte durch das einmalige Ausfüllen des Fragebogens zur Präferenz bei Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (*PNH-Patient Preference Questionnaire*, PNH-PPQ) nach Erhalt von zwei Ravulizumab-Gaben in der Extensionsphase der Studie ALXN1210-PNH-302 (77). Einschlusskriterien für eine Teilnahme an der Substudie ALXN1210-PNH-302s waren die Teilnahme an der Studie ALXN1210-PNH-302 mit einer Behandlung von zwei Ravulizumab-Gaben in der Erhaltungsphase sowie die Bereitschaft zur Einverständniserklärung. Es existierten keine Ausschlusskriterien. Geplant war der Einschluss von etwa 95 Patienten in die Substudie. Die Studie endete am 1. Februar 2019, nachdem der Studieneinschluss mit der vollen geplanten Anzahl an Studienteilnehmern abgeschlossen war. Zu diesem Zeitpunkt waren 98 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, hiervon hatten 95 Patienten Frage 1 des PNH-PPQ beantwortet und zählten damit zur Analysepopulation (78, 79). Der verwendete Fragebogen PNH-PPQ umfasste elf Fragen, die anhand von Fachliteratur, Befragung klinischer Experten (modifizierte Delphi-Methode) sowie Patienteninterviews entwickelt wurden (78, 80).

Tabelle 3-1: Ergebnisse der Frage 1 des Fragebogens zur PNH-Patientenpräferenz

<i>Frage 1: Welches der beiden Medikamente würden Sie insgesamt betrachtet vorziehen?^a</i>	Gesamtanzahl (N = 95) N (%)	p-Wert^b
<i>ALXN1210</i>	88 (92,6)	< 0,001
<i>Soliris (Eculizumab)/Ich bin unentschlossen</i>	7 (7,4) ^c	–
<p>a: Die Punktevergabe für Frage 1 erfolgte wie folgt: „<i>Soliris (Eculizumab)</i>“ = 0, „<i>ALXN1210</i>“ = 1, „<i>Ich bin unentschlossen</i>“ = 2. Für die Auswertung wurde Frage 1 wie folgt kodiert: „<i>ALXN1210</i>“ = 1, und „<i>Soliris (Eculizumab)</i>“ sowie „<i>Ich bin unentschlossen</i>“ = 0. Es wurden die absolute sowie die relative Häufigkeit beschrieben, mit der Patienten die Antworten auswählten.</p> <p>b: Der p-Wert resultiert aus einem exakten Binomialtests mit der Nullhypothese, dass der Anteil der Patienten, die Ravulizumab bevorzugten, bei 50 % lag.</p> <p>c: <i>Soliris (Eculizumab)</i>: n = 1; <i>Ich bin unentschlossen</i>: n = 6</p>		

In der übergreifenden Präferenzfrage (Frage 1) wurden die Patienten gefragt, welches der zwei Arzneimittel sie auf Basis ihrer Erfahrung mit beiden Behandlungen bevorzugen. Auch eine Auswahl der Antwort „*Ich bin unentschlossen*“ war möglich.

Im Vergleich zu dem Anteil der Patienten, die angaben, sie würden Eculizumab bevorzugen oder hätten keine Präferenz (7,4 %, 7 von 95 Patienten; 95 %-KI = [2 %; 12 %]), bevorzugte mit 92,6 % der Patienten (88 von 95 Patienten; 95 %-KI = [97 %; 98 %]) ein signifikant höherer Anteil der Patienten Ravulizumab ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3-1) (78).

Tabelle 3-2: Ergebnisse der Frage 2 des Fragebogens zur PNH-Patientenpräferenz

Frage 2: Welches Medikament würden Sie vorziehen hinsichtlich ...? ^a	Ravulizumab bevorzugt ^b n (%)	Keine Präferenz n (%)	Eculizumab bevorzugt ^b n (%)
A. der Kontrolle von Müdigkeit	61 (64)	30 (32)	4 (4)
B. der Kontrolle von anderen Symptomen außer Müdigkeit ^c	57 (61)	34 (36)	3 (3)
C. der Infusionshäufigkeit	93 (98)	2 (2)	0 (0)
D. der Nebenwirkungen der Behandlung	43 (45)	50 (53)	2 (2)
E. des Komforts der Behandlungsanwendung	81 (85)	9 (9)	5 (5)
F. der Möglichkeit, Aktivitäten zu planen	92 (98)	2 (2)	0 (0)
G. der Wirksamkeit des Medikaments bis zur nächsten Infusion	73 (78)	17 (18)	4 (4)
H. der Angst im Zusammenhang mit der Infusion	46 (48)	45 (47)	4 (4)
I. Ihrer Lebensqualität insgesamt ^d	82 (88)	10 (11)	1 (1)

a: Die Bewertung von Frage 2 erfolgte auf Basis einer 5-Punkte Skala mit den Werten 0 („Ich würde Soliris (Eculizumab) auf jeden Fall vorziehen.“) bis 4 („Ich würde ALXN1210 auf jeden Fall vorziehen.“). Für die Analysen wurden die Antworten wie folgt kodiert: 0 = „Ich würde Soliris (Eculizumab) auf jeden Fall vorziehen.“ oder „Ich würde Soliris (Eculizumab) etwas vorziehen.“, 1 = „Ich bin unentschlossen.“, und 2 = „Ich würde ALXN1210 auf jeden Fall vorziehen.“ oder „Ich würde ALXN1210 etwas vorziehen.“. Es wurden die absolute sowie die relative Häufigkeit berechnet, mit der die Patienten die jeweiligen Antworten auswählten.

b: Definiert als „Ich würde [das Arzneimittel] auf jeden Fall vorziehen“ oder „Ich würde [das Arzneimittel] etwas vorziehen“

c: Für diesen Faktor fehlte eine Antwort.

d: Für diesen Faktor fehlten zwei Antworten.

Des Weiteren wurde eine Präferenz für Eculizumab oder Ravulizumab anhand von neun Faktoren evaluiert (Frage 2). Mit Ausnahme der Faktoren „Nebenwirkungen der Behandlung“ und „Angst im Zusammenhang mit der Infusion“ bevorzugten mehr als 50 % der Patienten Ravulizumab aufgrund aller mit der Behandlung assoziierten Faktoren (siehe Tabelle 3-2). Im Hinblick auf den Faktor „Nebenwirkungen der Behandlung“ bevorzugten 45 % der Patienten Ravulizumab, 53 % der Patienten hatten keine Präferenz, und nur 2 % der Patienten bevorzugten Eculizumab. Hinsichtlich des Faktors „Angst im Zusammenhang mit der Infusion“ bevorzugten 48 % der Patienten Ravulizumab, 47 % der Patienten hatten keine Präferenz, und nur 4 % der Patienten bevorzugten Eculizumab. Die Faktoren, für die der größte Anteil der Patienten eine Präferenz für die Behandlung mit Ravulizumab angab, waren

„Infusionshäufigkeit“ (93 Patienten, 98 %), „Möglichkeit, Aktivitäten zu planen“ (92 Patienten, 98 %) und „Komfort der Behandlungsanwendung“ (81 Patienten, 85 %). 88 % der Patienten (82 Patienten) gaben zudem an, dass sie Ravulizumab aufgrund der „Lebensqualität insgesamt“ bevorzugten.

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Fragen 4–11 des Fragebogens zur PNH-Patientenpräferenz.

[Arzneimittel]: „Soliris (Eculizumab)“ oder „ALXN1210“

Erfahrung ^a	Ravulizumab ^b Mittelwert	Eculizumab ^b Mittelwert	Mittlere Differenz ^c	Standard- abweichung ^d	p-Wert (ge- paarter t-Test) ^e	p-Wert (Rang- summentest nach Wilcoxon) ^e	Effekt- größe ^f
Die Häufigkeit der [Arzneimittel]-Infusionen störte mein Leben	0,39	2,21	-1,82	1,24	< 0,001	< 0,001	-1,46
Nachdem ich [Arzneimittel]-Infusionen bekam, fühlte ich mich müde	0,62	1,21	-0,59	1,05	< 0,001	< 0,001	-0,56
[Arzneimittel] war bei der Behandlung der PNH-Symptome wirksam	3,59	3,36	0,23	0,87	0,01	0,003	0,27
Während ich die Behandlungen mit [Arzneimittel] erhielt, konnte ich das Leben genießen	3,62	2,81	0,81	0,93	< 0,001	< 0,001	0,88

a: Die Auswertung der Antworten erfolgte auf Basis von Paaren komplementärer Fragen. So ist Frage 4, „Die Häufigkeit der Soliris (Eculizumab)-Infusionen störte mein Leben“, komplementär zu Frage 8, „Die Häufigkeit der ALXN1210-Infusionen störte mein Leben“. Ebenso ist Frage 5 komplementär zu Frage 9, Frage 6 ist komplementär zu Frage 10, und Frage 7 ist komplementär zu Frage 11.

b: Mittelwert der Antworten auf einer Skala von 0 = „Überhaupt nicht“ bis 4 = „Sehr“. Höhere Mittelwerte entsprechen stärkerer Zustimmung.

c: Mittelwert der Differenz der Punktzahlen der Einschätzung der Behandlung mit Eculizumab und der Einschätzung der Behandlung mit Ravulizumab.

d: Standardabweichung der Differenzen der Punktzahlen der Einschätzung der Behandlung mit Eculizumab und der Einschätzung der Behandlung mit Ravulizumab.

e: Es wurde jeweils ein gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich der Antworten der einzelnen Patienten auf komplementäre Fragen durchgeführt. Da die Antworten nicht in allen Fällen eine Normalverteilung zeigten, wurden p-Werte auf Basis eines Wilcoxon-Rangtests im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berechnet.

f: Normative Standards für positive Effektgrößen: $0,2 \leq$ gering $< 0,5$; $0,5 \leq$ mittel $< 0,8$; groß $\geq 0,8$. Negative

Erfahrung ^a	Ravulizumab ^b Mittelwert	Eculizumab ^b Mittelwert	Mittlere Differenz ^c	Standard- abweichung ^d	p-Wert (ge- paarter t-Test) ^e	p-Wert (Rang- summentest nach Wilcoxon) ^e	Effekt- größe ^f
Effektgrößen unter Benutzung der gleichen Standards: $-0,2 \leq$ gering $< -0,5$; $-0,5 \leq$ mittel $< -0,8$; groß $\geq -0,8$.							

Anhand von jeweils vier Fragen (Fragen 4–7 sowie Fragen 8–11) evaluierten die Patienten die unterschiedlichen Aspekte einer Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab anhand einer 5-Punkte-Skala (0 = „Überhaupt nicht“, 4 = „Sehr“). Für jede dieser insgesamt acht Fragen wurden die durchschnittlichen Antworten auf der 5-Punkte-Skala zwischen einer Behandlung mit Eculizumab und der Behandlung mit Ravulizumab deskriptiv verglichen sowie jeweils ein gepaarter t-Test zum Mittelwertsvergleich der Antworten auf komplementäre Fragen durchgeführt. Da die Antworten nicht in allen Fällen eine Normalverteilung aufwiesen, wurden zudem p-Werte auf Basis eines Wilcoxon-Rangsummentests im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berechnet. Außerdem wurde die mittlere Differenz der Punktzahlen der Einschätzung der Behandlung mit Eculizumab und der Einschätzung der Behandlung mit Ravulizumab ermittelt. Anschließend wurde die standardisierte Effektgröße errechnet, indem diese mittlere Differenz durch die Standardabweichung dividiert wurde. Anhand normativer Standards wurden die so errechneten Effektgrößen in gering, mittel oder groß kategorisiert.

Die Patienten bevorzugten eine Behandlung mit Ravulizumab bei jeder der vier abgefragten Aussagen zur Behandlungserfahrung, wobei die Behandlungsunterschiede jeweils statistische Signifikanz erreichten ($p \leq 0,003$) (siehe Tabelle 3-3). Es zeigten sich große Effekte zugunsten von Ravulizumab für die Aussagen „Die Häufigkeit der Soliris (Eculizumab)/ALXN1210-Infusionen beeinträchtigte mein Leben“ und „Während ich die Behandlungen mit Soliris (Eculizumab)/ALXN1210 erhielt, konnte ich das Leben genießen“. Außerdem zeigte sich bei der Aussage „Nachdem ich die Soliris (Eculizumab)/ALXN1210-Infusionen erhielt, fühlte ich mich müde“ ein mittelgroßer Effekt, ebenfalls zugunsten von Ravulizumab. Ein kleiner Effekt zugunsten von Ravulizumab wurde für die Aussage „Soliris (Eculizumab)/ALXN1210 war bei der Behandlung der PNH-Symptome wirksam“ beobachtet (78).

Die Ergebnisse der Studie ALXN1210-PNH-302s liefern somit deutliche Hinweise darauf, dass PNH-Patienten die Behandlung mit Ravulizumab aufgrund der deutlich reduzierten Infusionshäufigkeit und der damit verbundenen geringeren Belastung durch die Behandlung bevorzugen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprevalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei

Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

PNH zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen und epidemiologische Daten liegen, wie oft bei seltenen Erkrankungen der Fall, nur in begrenztem Umfang vor.

Weltweite Prävalenz

Die weltweite Prävalenz von PNH ist nicht genau bekannt. In der Literatur finden sich Angaben zur Prävalenz, die von 0,5 bis zu 10 Fällen pro Million Einwohner reichen. Eine Übersicht der Prävalenzangaben in der Literatur ist in Tabelle 3-4 dargestellt. In den zur Verfügung stehenden Publikationen sind jedoch weder die Primärquellen bzw. die Methodik der Erhebung noch der Erhebungszeitraum, auf den sich die dort gemachten Angaben zur Prävalenz beziehen, eindeutig nachvollziehbar.

Tabelle 3-4: Weltweite Prävalenz von Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie.

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Prävalenz (Fälle pro Million Einwohner)	Referenz
weltweit	unklar	Unklar	1–10	Luzzatto <i>et al.</i> , 1997 (8)
	unklar	Unklar	1–1,5	Rosse, 2004 (81)
	unklar	Unklar	0,5–1,5	National Organization for Rare Disorders (82)

Prävalenz in Deutschland

Zur Prävalenz von PNH in Deutschland liegen lediglich zwei Publikationen mit Angaben zur Anzahl der PNH-Patienten vor (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie in Deutschland.

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten/ Fällen	Referenz
Deutschland	1969–1994 (25 Jahre)	Diagnosen innerhalb eines Zentrums	40	Späth-Schwalbe <i>et al.</i> , 1995 (12)
	2016 (1 Jahr)	Vollstationäre Krankenhausaufenthalte	82 ^a	Destatis, 2018 (83, 84)

a: Diese Fallzahl entspricht einer Datensatzbeschreibung, d.h. bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten wurde für jeden Krankenhausaufenthalt ein Datensatz erstellt, wodurch Mehrfachzählungen enthalten sind. Im Jahr 2017 lagen insgesamt 19.952.735 Datensätze mit Angaben zur

Land/ Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten/ Fällen	Referenz
Hauptdiagnose (inkl. Hauptdiagnose PNH) auf Basis des vierstelligen ICD-Codes D59.5 vor. Die Datensätze schließen im Krankenhaus verstorbene, nicht jedoch teilstationär oder ambulant behandelte Patienten mit ein.				

Späth-Schwalbe et al. (1995) gibt eine Gesamtzahl von 40 Patienten an, für die innerhalb eines Zeitraums von 25 Jahren in einem Behandlungszentrum in Deutschland (Abteilung Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm) die Diagnose PNH gestellt wurde (12). Da die Daten jedoch lediglich aus diesem einzelnen Behandlungszentrum stammen, bilden sie nicht die Gesamtpopulation der PNH-Patienten in Deutschland ab und sind somit zur Ermittlung der Prävalenz nicht geeignet.

Des Weiteren lagen im Jahr 2017 nach Angabe des Statistischen Bundesamts 82 Fälle in Deutschland vor, in denen Patienten nach einer vollstationären Behandlung mit der Hauptdiagnose PNH (ICD-Code D59.5) aus dem Krankenhaus entlassen wurden (83, 84). Stationäre Krankenhausaufenthalte spielen in der Therapie der PNH jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da die Infusion eines C5-Komplementinhibitors sowie andere supportive Maßnahmen in der Regel ambulant erfolgen. Zudem schließt die angegebene Fallzahl Mehrfachzählungen mit ein und wird daher nicht als repräsentativ für die Gesamtanzahl von PNH-Patienten in Deutschland betrachtet (siehe Tabelle 3-5).

Landesspezifische Prävalenzen

Tabelle 3-6 gibt eine Übersicht über die in der Literatur berichteten landesspezifischen Daten zur Prävalenz von PNH in Nordamerika und Europa.

Tabelle 3-6: Landesspezifische Prävalenzen von Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie.

Land/ Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Prävalenz (Fälle pro Million Einwohner)	Referenz
Nordamerika					
Kanada	unklar	unklar	90	3–4	Canadian Association of PNH (85)
Europa					
Frankreich	unklar	unklar	–	12,5	Orpha.net (86)
England (Yorkshire/ Lincolnshire)	1991–2006 (15 Jahre)	Epidemiologische Studie	76 ^a	15,9 ^b	Hill et al., 2006 (87)
a: Einwohnerzahl der Studienregion: 3.742.835 b: geschätzte 15-Jahres-Prävalenz					

Für Kanada wird eine Prävalenz von PNH von 3–4 Fällen pro Million Einwohner angegeben (85). Diese Schätzung basiert auf der landesweit bekannten PNH-Patientenanzahl. Dabei sind jedoch der Erhebungszeitraum sowie die Methode der Erhebung nicht nachvollziehbar dargelegt. Zudem ist unklar, inwieweit diese aus dem nordamerikanischen Raum stammende Angabe zur Prävalenz von PNH auf die deutsche PNH-Patientenpopulation übertragbar ist.

Für Frankreich wird in einer Publikation eine Prävalenz von PNH von 12,5 Fällen pro Million Einwohner angegeben (86). Auch hier sind der Erhebungszeitraum sowie die Methode der Erhebung nicht nachvollziehbar dargelegt. Aus diesem Grund ist die Angabe nicht zur Ermittlung der Prävalenz von PNH geeignet.

Hill et al. (2006) schätzen für England in einer systematischen epidemiologischen Studie eine regionale 15-Jahres-Prävalenz von PNH von 15,9 Fällen pro Million Einwohner (87). Diese Ergebnisse basieren auf einer Erhebung im Zeitraum von 1991–2006 im Raum Yorkshire/Lincolnshire, die der genaueren Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von PNH diene. In dieser wurden die Überlebensdaten aller Patienten, bei denen in den strategischen Gesundheitsbehörden der Studienregion PNH diagnostiziert wurde, erhoben. Die PNH-Diagnose wurde in einem einzelnen Referenzlabor (*Haematology Malignancy Diagnostic Service*, HMDS) auf Basis von Durchflusszytometrie bei Fehlen GPI-verankerter Antigene auf Erythrozyten und Neutrophilen gestellt. Während des Studienzeitraums wurden 76 PNH-Patienten diagnostiziert. Bezogen auf die Studienpopulation von 3.742.835 Einwohnern wurde so eine Inzidenz von 1,3 pro Million Einwohner pro Jahr errechnet. Basierend auf dieser Inzidenz und den errechneten Überlebensraten wurde die 15-Jahres-Prävalenz (15,9 Fälle pro Million Einwohner) geschätzt. Diese Studie stellt die bislang einzige systematische epidemiologische Studie mit nachvollziehbarer Methodik und klar definiertem Erhebungszeitraum dar, die zur Untersuchung der Häufigkeit der Erkrankung PNH durchgeführt wurde. Die von Hill et al. (2006) geschätzte Prävalenz wird auch in der aktuellen Fachliteratur, einschließlich der PNH-Leitlinie der DGHO, angegeben (11, 86, 88-91). Daher ist Hill et al. (2006) als verlässlichste und solideste Quelle zur Schätzung der Prävalenz von PNH in Deutschland zu betrachten.

Inzidenz

Die Datenlage zur Inzidenz von PNH ist weltweit sehr limitiert und die Spannweite der in der Literatur angegebenen Inzidenz liegt bei ca. 1–10 Neuerkrankungen pro Million Einwohner pro Jahr (9, 87, 91, 92) (siehe Tabelle 3-7). Bei der überwiegenden Zahl der Referenzen bleibt jedoch die Primärquelle bzw. Erhebungsmethode unklar. Eine Ausnahme bildet die Studie von Hill et al. (2006), in der auf Basis der Ergebnisse der zuvor beschriebenen epidemiologischen Erhebung eine Inzidenz von 1,3 Neuerkrankungen pro Million Einwohner pro Jahr in Yorkshire/Lincolnshire, England, geschätzt wurde (87). Auch diese geschätzte Inzidenz wird in der aktuellen Fachliteratur, einschließlich der PNH-Leitlinie der DGHO, angegeben (9, 11, 41, 93, 94) und stellt somit die verlässlichste Quelle zur Schätzung der Inzidenz von PNH in Deutschland dar.

Tabelle 3-7: Inzidenz von PNH (weltweit und länderspezifisch)

Land/Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Jahresinzidenz (Neuerkrankungen pro Million Einwohner)	Referenz
Weltweit					
	unklar	unklar	unklar	1–1,5	Hill et al., 2017 (9)
Nordamerika					
USA	unklar	unklar	unklar	1–5	Arruda et al., 2010 (92)
Europa					
	unklar	unklar	unklar	1,3–10	Gulbis et al., 2010 (91)
England (Yorkshire/Lincolnshire)	1991–2006 (15 Jahre)	Epidemiologische Studie	76	1,3	Hill et al., 2006 (87)

Gesamtpopulation von PNH-Patienten in Deutschland

Die Gesamtpopulation der PNH-Patienten in Deutschland wird auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Prävalenz von PNH sowie der Bevölkerungszahlen für Deutschland errechnet.

Die Einwohnerzahl Deutschlands betrug im August 2018 nach Angaben des Statistischen Bundesamts 82.924.000 (95). Durch eine Projektion der PNH-Prävalenz von 15,9 Fällen pro Million Einwohner auf die Gesamteinwohnerzahl Deutschlands ergibt sich somit eine Gesamtanzahl von 1.319 PNH-Patienten in Deutschland.

Daten aus dem PNH-Patientenregister

Das Internationale PNH-Register (NCT01374360) ist eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie, die 2004 initiiert wurde, um den natürlichen Krankheitsverlauf von PNH zu untersuchen. Studieneinschlusskriterien für das PNH-Register sind, unabhängig vom Therapiestatus, eine klinische PNH-Diagnose mittels geeigneter diagnostischer Methodik und/oder ein detektierbarer PNH-Zellklon von $\geq 0,01\%$. Der PNH-Klon ist definiert als eine GPI-defiziente Population von Granulozyten und/oder Erythrozyten (96). Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in Abschnitt 3.2.6. Eine Übersicht über die Anzahl von Studienteilnehmern im Internationalen PNH-Register ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Anzahl von Studienteilnehmern im Internationalen PNH-Register.

Land/Region	Anzahl der Studienteilnehmer	Zeitpunkt bzw. Zeitraum	Referenz
Weltweit	4.682	Januar 2019	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (97)
Europa	3.123	Januar 2019	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (97)
Deutschland	492	Januar 2019	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (97)
Belgien/Luxemburg	59	2016	Devos et al., 2018 (88)
Spanien	128	2014	Villegas et al., 2017 (98)

Im Januar 2019 waren weltweit 4.682 PNH-Patienten im Internationalen PNH-Register eingeschlossen. Die deutsche Population des PNH-Registers umfasste zu diesem Zeitpunkt 492 Patienten (97). Zwar sollte hierbei berücksichtigt werden, dass nicht alle PNH-Patienten in Deutschland in das PNH-Register eingeschlossen sind. Da der Studieneinschluss unabhängig von Krankheitsaktivität und Therapiestatus erfolgt, ist jedoch davon auszugehen, dass die im Register eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die deutsche PNH-Patientenpopulation sind. Für die Schätzung der Prävalenz von PNH in Deutschland wird die Zahl der im deutschen PNH-Register eingeschlossenen Patienten, aktuell 492, als Untergrenze für die Anzahl der PNH-Patienten in Deutschland definiert.

Um die tatsächliche Patientenzahl möglichst differenziert abbilden zu können und dabei die Unsicherheiten zu berücksichtigen, mit denen die Schätzung der Prävalenz seltener Erkrankungen wie PNH behaftet ist, wird die Anzahl der PNH-Patienten in Deutschland im Folgenden als Spanne angegeben. Auf Basis der Anzahl der deutschen Population der im PNH-Register eingeschlossenen Patienten sowie der von Hill et al. (2006) geschätzten Prävalenz ergibt sich eine deutschlandweite **Gesamtpopulation von 492–1.319 PNH-Patienten** in Deutschland.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

PNH, eine erworbene hämatologische Erkrankung, wird durch eine somatische Genmutation auf Stammzellebene hervorgerufen. Diese Mutation begründet sich auf einer konstanten Mutationsrate während der Replikation von Stammzellen (99). Zusätzlich ist eine klonale

Expansion mutierter Stammzellen nötig, welche vermutlich autoimmunologische Ursachen hat (100). Mutagene Faktoren sowie der Prozess der klonalen Expansion sind hierbei noch nicht hinreichend geklärt, um einen eindeutigen quantifizierbaren Zusammenhang zwischen möglicherweise variierenden Umweltfaktoren und einer Krankheitsentstehung identifizieren zu können. Daher sind ebenso keine Veränderungen hinsichtlich der Inzidenz von PNH zu erwarten.

Als eine chronische Erkrankung mit geringen Heilungschancen sind bei PNH für die prävalente Zielpopulation von Ravulizumab mit Ausnahme des Einflusses durch Neuerkrankungen und Sterbefälle keine wesentlichen Veränderungen zu erwarten.

Seit der Möglichkeit für eine Behandlung mit Eculizumab haben PNH-Patienten zudem eine annähernd normale Lebenserwartung, sodass von keinem durch die Sterberate bedingten Rückgang der Zielpopulation auszugehen ist. Geht man daher von einer mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbaren Geburten- und Sterberate bei PNH-Patienten aus, so lässt sich die Zielpopulation allein auf Basis der Prävalenz definieren, wohingegen die Inzidenz vernachlässigt werden kann. Die Anzahl von PNH-Patienten in Deutschland ist hierbei direkt von der Entwicklung der Einwohnerzahl in Deutschland abhängig.

Als der derzeitige diagnostische Standard für PNH in Deutschland ist in der aktuellen PNH-Leitlinie der DGHO Durchflusszytometrie definiert (11). Auch weltweit ist die Durchflusszytometrie, welche dem aktuellen Stand der Technik entspricht und eine zuverlässige und effektive Diagnosemethode darstellt, zur Bestätigung der Diagnose PNH etabliert (9, 14). Die PNH-Leitlinie der DGHO aus dem Jahre 2017 ist zudem hochaktuell, sodass kurz- und mittelfristig keine Änderungen hinsichtlich des diagnostischen Standards für PNH zu erwarten sind. Da die ermittelte Prävalenz auf einer Studie von Hill et al., 2006 (87), beruht, in welcher die PNH-Diagnose anhand der Methode der Durchflusszytometrie erfolgte, ist nicht damit zu rechnen, dass sich in absehbarer Zeit aufgrund anderer Diagnosemethoden Veränderungen in der Prävalenz ergeben.

Somit liegen keinerlei Hinweise für eine wesentliche Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz der PNH in den kommenden 5 Jahren vor.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ravulizumab (Ultomiris®)	241–808	210–704

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Eine Übersicht über die einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab ist nachfolgend in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
1	Gesamtbevölkerung Deutschland (August 2018)	82.924.000	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019
2	PNH-Population in Deutschland	492–1.319	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (97); Prävalenz: Hill et al., 2006 (87)
3	Anzahl erwachsener PNH-Patienten (exkl. pädiatrischer Patienten, ca. 6,3 %)	461–1.236	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (97)
4	Anteil an Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und/oder Eculizumab-Behandlung (ca. 52,2%–65,3 %)	241–808	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (101)
5	Versicherte in der GKV (Juni 2018)	72.229.000 (ca. 87,1 %)	Bundesministerium für Gesundheit (102)
6	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	210–704	–

Die PNH-Population in Deutschland wurde auf Basis der Prävalenz der PNH-Erkrankung ermittelt. Dafür wurde die von Hill et al. (2006) (87) angegebene Prävalenz von 15,9 Fällen pro Million Einwohner für die Region Yorkshire/Lincolnshire herangezogen. Ausgehend von 15,9 Fällen pro Million Einwohner wurde durch Projektion auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 82.924.000 im August 2018 (95) eine Obergrenze der PNH-Population in Deutschland von 1.319 PNH-Patienten errechnet. Die deutsche Patientenpopulation im PNH-Register, welche im Januar 2019 492 PNH-Patienten umfasste (97), wurde als Untergrenze, d.h. minimale Zahl der PNH-Patienten in Deutschland, herangezogen (siehe Tabelle 3-10, Schritt 1 und 2).

Zur Errechnung der Zielpopulation von Ravulizumab wurden nur PNH-Patienten mit Therapieindikation berücksichtigt (siehe Tabelle 3-10, Schritt 3 und 4). Ravulizumab ist indiziert zur Behandlung von **erwachsenen Patienten** mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (47). Daher wurde im nächsten Schritt die Zahl pädiatrischer PNH-Patienten von der Gesamtpopulation der PNH-Patienten in Deutschland subtrahiert. In der Literatur finden sich für den Anteil der pädiatrischen Patienten an der gesamten internationalen PNH-Population Angaben, die von ca. 3–12 % reichen (siehe Tabelle 3-11). Für den europäischen Raum liegen in der Literatur jedoch keine Angaben zum Anteil pädiatrischer PNH-Patienten an der PNH-Gesamtpopulation vor. Daher wurden zur Bestimmung des Anteils pädiatrischer Patienten als zusätzliche Quelle Angaben zum Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn aus dem Internationalen PNH-Register herangezogen. Das Alter bei Krankheitsbeginn war durch den Zeitpunkt definiert, zu dem erstmals ein assoziiertes Symptom berichtet, erstmals ein PNH-Klon detektiert, oder erstmals die Erstdiagnose PNH gestellt wurde, je nachdem, welches der Ereignisse am frühesten eintrat. Während im Internationalen PNH-Register im Januar 2019 der Anteil von pädiatrischen Patienten mit einem Alter < 18 Jahre 9,3 % der PNH-Gesamtpopulation betrug, machte diese Patientengruppe an der deutschen Population im PNH-Register einen etwas niedrigeren Anteil von 6,3 % aus (97, 101). Dieser Anteil deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Spanne von ca. 3–12 %. Da, wie zuvor beschrieben, davon auszugehen ist, dass die im Register eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die deutsche PNH-Patientenpopulation sind, wurde der aus der für die deutsche Patientenpopulation im PNH-Register ermittelte Anteil pädiatrischer Patienten zur weiteren Berechnung der Zielpopulation von Ravulizumab verwendet. Durch Subtraktion dieses Anteils von 6,3 % von der gesamten PNH-Population in Deutschland (31 pädiatrische Patienten von 491 PNH-Patienten bzw. 83 pädiatrische Patienten von 1.319 PNH-Patienten) wurde eine Anzahl von 461–1.236 erwachsenen PNH-Patienten in Deutschland berechnet (Tabelle 3-10, Schritt 3).

Tabelle 3-11: Anteil pädiatrischer PNH-Patienten an der gesamten PNH-Population, weltweit und landesspezifisch.

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Anteil der gesamten Studienpopulation	Referenz
Angaben aus der Literatur					
Weltweit					
	2012–2017	Internationales PNH-Register: Eculizumab-behandelte Patienten	47 Kinder, 1.678 Erwachsene	2,7 %	Urbano-Ispizua et al., 2018

					(103)
	2012–2015	Internationales PNH-Register: (Eculizumab-)unbehandelte Patienten	99 Kinder, 2.268 Erwachsene	4,2 %	Urbano-Ispizua et al., 2017 (94)
	–	unklar	–	~10 %	Curran et al., 2012 (104)
Nordamerika					
USA	1966–1991	Anzahl der PNH-Diagnosen im Alter ≤ 21 Jahren in einem Behandlungszentrum	28 von 236 Patienten	11,9 %	Ware et al., 1991 (105)
Europa					
Niederlande	1983–2004	Landesweite Diagnosen pädiatrischer PNH-Patienten	11 Kinder	–	Van den Heuvel-Eibrink et al., 2005(106)
Daten aus dem Internationalen PNH-Register					
Weltweit	Januar 2019	Internationales PNH-Register	425 Kinder und Jugendliche, 4.169 Erwachsene	9,3 %	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (97)
Deutschland	Januar 2019	Deutsche Population im Internationalen PNH-Register	31 Kinder und Jugendliche, 461 Erwachsene	6,3 %	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2019 (97)

Des Weiteren wird Ravulizumab angewendet bei **Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität**, sowie bei **Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden** (47). Für die Errechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden daher nur diese Patientengruppen (nicht aber Patienten ohne eine nachweislich hohe Krankheitsaktivität nach einer Behandlung mit Eculizumab) berücksichtigt.

Der prozentuale Anteil dieser Patientengruppen wurde auf Basis einer Analyse des Internationalen PNH-Registers in Deutschland im Januar 2019 ermittelt (101). Zum Zeitpunkt der Analyse waren in Deutschland insgesamt 492 PNH-Patienten in das PNH-Register eingeschlossen. Hiervon lag bei 366 PNH-Patienten ein vollständiger Datensatz hinsichtlich des Behandlungsstatus und der Krankheitsaktivität vor. Diese Patientenpopulation wurde bezüglich ihres Behandlungsstatus (jemals behandelt mit Eculizumab: ja oder nein) sowie ihrer Krankheitsaktivität charakterisiert. Eine hohe Krankheitsaktivität (*High Disease Activity*, HDA) der PNH war definiert als der Nachweis einer signifikanten Hämolyse (LDH $\geq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs) innerhalb von sechs Monaten nach Baseline sowie dem Vorliegen von mindestens einem der folgenden häufig berichteten Krankheitsanzeichen:

Vorgeschichte einer schweren vaskulären Komplikation (*Major Adverse Vascular Event*, MAVE, 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 Patienten, die noch nie mit Eculizumab behandelt wurden, der Zeitpunkt des Studieneinschlusses und bei Patienten, die aktuell oder in der Vorgeschichte mit Eculizumab behandelt wurden, der Behandlungsbeginn definiert.

Von allen charakterisierten Studienteilnehmern zeigten 191 Patienten eine HDA, wovon 63 Patienten noch nie und 128 bereits mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden. Somit zeigten 175 Patienten keine HDA, wovon 127 noch nie und 48 bereits mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden. Auf der Basis dieser Zahlen lässt sich ein Anteil von Patienten, die unabhängig von ihrer Behandlung eine HDA zeigten, von ca. 52,2 % berechnen. Außerdem hatten 13,1 % aller Patienten keinen Nachweis einer HDA und wurden mit Eculizumab behandelt (101). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieser Anteil nicht nur alle innerhalb der letzten sechs Monate, sondern alle jemals mit Eculizumab behandelten Patienten einschließt. Somit ist davon auszugehen, dass in Deutschland der tatsächliche Anteil von Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, sowie von Patienten, die mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, zwischen 52,2 % und 65,3 % der erwachsenen PNH-Population liegt. Bezogen auf diese Population (52,2 % von 461 erwachsenen PNH-Patienten bzw. 65,3 % von 1.236 erwachsenen PNH-Patienten) entspricht dies einer Spanne von 241–808 PNH-Patienten mit Behandlungsindikation (Zielpopulation, Tabelle 3-10, Schritt 4).

Eine Studie von Höchsmann et al. (2019, noch nicht publizierte interne Daten), welche entsprechende Analysen der weltweit im Internationalen Register eingeschlossenen PNH-Patienten durchführte, lieferte vergleichbare Ergebnisse (107). In der Erhebung wurde die Wirkung von Eculizumab bei Patienten mit oder ohne hohe Krankheitsaktivität im Internationalen PNH-Register untersucht. Zum Zeitpunkt der Analyse im Mai 2017 nahmen 4.903 PNH-Patienten am Internationalen PNH-Register teil, wovon alle 2.434 Patienten mit vollständigem Datensatz hinsichtlich Behandlungsstatus und Krankheitsaktivität in die Studie eingeschlossen wurden. Anhand ihres Behandlungsstatus‘ (jemals behandelt mit Eculizumab: ja oder nein) sowie ihres HDA-Status zur Baseline (siehe Definition oben) wurden die Studienteilnehmer in vier Gruppen stratifiziert. Von allen Studienteilnehmern zeigten 1.340 Patienten eine HDA, wovon 501 Patienten noch nie und 839 bereits jemals mit Eculizumab behandelt wurden. Somit zeigten 1.094 Patienten keine HDA, wovon 947 noch nie und 147 bereits jemals mit Eculizumab behandelt wurden. Auf der Basis dieser Zahlen lässt sich ein Anteil von Patienten, die unabhängig von ihrer Behandlung eine HDA zeigten, von ca. 55,1 % berechnen (107). Außerdem hatten 6 % aller Patienten keinen Nachweis einer HDA und wurden bereits mit Eculizumab behandelt. Dies entspricht einem Anteil von Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, sowie von Patienten, die mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, von zwischen 55,1 % und 61,1 % an der weltweit im PNH-Register eingeschlossenen Patientenpopulation. Dieser Anteil ist vergleichbar mit dem anhand der Daten des PNH-Registers in Deutschland ermittelten Patientenanteil von 52,2–65,3 %.

Zur **Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation** (siehe Tabelle 3-10, Schritt 5 und 6) ist für das Jahr 2018 von einer Gesamtbevölkerung von 82.924.000 auszugehen. Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Juni 2018 insgesamt 72.229.000 Deutsche in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert (102). Dies entspricht einem Anteil von 87,1 % der Gesamtbevölkerung. Mit diesem GKV-Anteil und der ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation lässt sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab auf **210–704** berechnen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Nicht quantifizierbar	210 – 704

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ravulizumab (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 (47).

PNH ist eine sehr seltene Erkrankung, für die in der Behandlung immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine Therapie besteht, die allen Patienten eine zuverlässige C5-Komplementinhibition gewährleistet und so vor einer potenziell lebensbedrohlichen

Durchbruchhämolyse und PNH-assoziierten Symptomen schützt und gleichzeitig die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt.

Aufgrund der numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität sowie aufgrund des guten Sicherheitsprofils von Ravulizumab und der von den Patienten selbst berichteten geringeren Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Dieser Zusatznutzen von Ravulizumab besteht für erwachsene Patienten mit PNH (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2).

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist detailliert in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die laut Fachinformation für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage kommen. Insgesamt beträgt die Anzahl dieser Patienten in der GKV 210 – 704 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen.

Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde im Zeitraum von September 2018 bis Januar 2019 eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand in der Datenbank *Pubmed* statt. Für die Suche wurden folgende Begriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche:

„paroxysmal nocturnal h(a)emoglobinuria“, „PNH“, „intravascular h(a)emolysis“, „symptoms“, „quality of life“, „complications“, „diagnosis“, „diagnostics“, „flow cytometry“, „therapy“, „supportive“, „Eculizumab“, „Soliris“, „complement inhibition“, „breakthrough h(a)emolysis“, „patients“, „Germany“

Deutschsprachige Recherche:

„Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie“, „PNH“, „intravaskuläre Hämolyse“, „intravasale Hämolyse“, „Symptome“, „Lebensqualität“, „Komplikationen“, „Diagnose“, „Diagnostik“, „Durchflusszytometrie“, „Therapie“, „supportiv“, „Eculizumab“, „Soliris“, „Komplementinhibition“, „Durchbruchhämolyse“, „Patienten“, „Deutschland“

Die Identifizierung der Leitlinien für Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie in Deutschland erfolgte gezielt auf dem Portal *AMWF online* sowie *Onkopedia*, dem Leitlinienportal der DGHO.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Informationsbeschaffung epidemiologischer Daten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab wurde eine Literaturrecherche wie im obigen Absatz beschrieben durchgeführt. Es wurden hierzu folgende Suchbegriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche:

„paroxysmal nocturnal h(a)emoglobinuria“, „PNH“, „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“, „patients“, „population“, „p(a)ediatric“, „children“, „disease activity“, „International PNH Registry“, „Germany“

Deutschsprachige Recherche:

„Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie“, „PNH“, „Epidemiologie“, „Prävalenz“, „Inzidenz“, „Patienten“, „Population“, „pädiatrisch“, „Kinder“, „Krankheitsaktivität“, „Internationales PNH-(Patienten)Register“, „Deutschland“

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde des Weiteren das Portal *Orphanet* in der Suche berücksichtigt (86).

Darüber hinaus wurden die Internetseiten des Robert-Koch-Instituts, des Statistisches Bundesamts sowie des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen. Diese Quellen lieferten jedoch keine verwertbaren Angaben zur Epidemiologie der Erkrankung PNH.

Einschlusskriterien für die Verwendung der Rechercheergebnisse zu Prävalenz, Inzidenz und Studienpopulation waren die Angabe eines definierten Studienzeitraums sowie einer nachvollziehbaren Erhebungsmethode. Quellen, in denen diese Informationen nicht nachvollziehbar dargelegt wurden und aus denen keine entsprechenden Primärquellen hervorgingen, wurden dagegen von der weiteren Verwendung ausgeschlossen.

Nur eine Publikation basierend auf epidemiologischen Daten aus England, erfüllte die beschriebenen Einschlusskriterien und wurde zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung PNH in Deutschland herangezogen (87).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Für die Errechnung der Population der Erkrankten in Deutschland auf Basis der Prävalenz nach Hill et al. (2006) wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts verwendet, welcher auf dem Zensus 2011 basiert.

Um die Größe der Zielpopulation zu ermitteln, lieferte die Abfrage offizieller Quellen sowie die Literaturrecherche (siehe oben) keine geeigneten Ergebnisse.

Daher wurde zusätzlich auf Daten des Internationalen PNH-Registers zurückgegriffen, um folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Wie groß ist die minimale Anzahl der an PNH Erkrankten in Deutschland?
- Wie hoch ist der Anteil erwachsener PNH-Patienten mit einer Indikation für die Therapie mit Ravulizumab in Deutschland?

Das Internationale PNH-Register (NCT01374360) ist eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie, die 2004 initiiert wurde, um den natürlichen Krankheitsverlauf von PNH zu untersuchen. Seit der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2007 wurden außerdem Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Eculizumab erhoben. Das Register wird in Übereinstimmung mit den Good Clinical Practice-Leitlinien des International Council for Harmonisation durchgeführt und vor Studieneinschluss ist die schriftliche Zustimmung aller Patienten notwendig. In die Studie werden Patienten aller Altersgruppen unabhängig von einer Therapie mit Eculizumab eingeschlossen, die nach einer im Ermessen des behandelnden Arztes liegenden Methode die Diagnose PNH erhalten haben und einen PNH-Zellklon von $\geq 0,01$ % aufweisen. Der PNH-Klon ist definiert als eine GPI-defiziente Population von Granulozyten und/oder Erythrozyten (3, 96). Die Registerdaten wurden vom Sponsor des Registers, dem pharmazeutischen Unternehmer, bereitgestellt.

Es wurden dem Internationalen PNH-Register Informationen zur Anzahl an Patienten mit PNH, zum prozentualen Anteil pädiatrischer Patienten sowie zum prozentualen Anteil von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität entnommen. Es wurde hierbei ausschließlich auf Registerdaten aus Deutschland zurückgegriffen. Bei der Verwendung dieser Daten wurde berücksichtigt, dass nicht alle PNH-Patienten in Deutschland in das PNH-Register eingeschlossen sind. Da der Studieneinschluss unabhängig von Krankheitsaktivität und Therapiestatus erfolgt, ist jedoch

davon auszugehen, dass die im Register eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die deutsche PNH-Patientenpopulation sind.

Um die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde der Anteil der GKV-versicherten Patienten in Deutschland basierend auf den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit errechnet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-11.
2. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
3. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-9.
4. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):208-16.
5. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. *Dtsch Arztebl*. 2007;10(4):A 192-7.
6. Socie G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leparrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*. 1996;348(9027):573-7.
7. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-70.
8. Luzzatto L, Bessler M, Rotoli B. Somatic Mutations in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Blessing in Disguise? *Cell*. 1997;88(1):1-4.
9. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
10. Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation. PNH verstehen. 2015.
11. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2017.
12. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1995;120(30):1027-33.
13. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9.
14. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen*. 2017.

15. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica*. 2010;95(4):523-6.
16. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181-92.
17. Nagel RL, Gibson QH. The Binding of Hemoglobin to Haptoglobin and Its Relation to Subunit Dissociation of Hemoglobin. 1971;246(1):69-73.
18. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005;293(13):1653-62.
19. Nakai K, Ohta T, Sakuma I, Akama K, Kobayashi Y, Tokuyama S, et al. Inhibition of Endothelium-Dependent Relaxation by Hemoglobin in Rabbit Aortic Strips: Comparison Between Acellular Hemoglobin Derivatives and Cellular Hemoglobins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1996;28(1):115-23.
20. Schrezenmeier H, Maciejewski JP, Roeth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, et al. Analysis of Baseline Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients Enrolled in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. 2017;130(Suppl 1):3488-.
21. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol*. 2011;87(6):473-9.
22. Schäfer A, Wiesmann F, Neubauer S, Eigenthaler M, Bauersachs J, Channon KM. Rapid Regulation of Platelet Activation In Vivo by Nitric Oxide. 2004;109(15):1819-22.
23. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
24. Malato A, Saccullo G, Coco LL, Mancuso S, Santoro M, Martino S, et al. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. *Blood Transfus*. 2012;10(4):428-35.
25. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):642-5.
26. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol*. 2012;158(3):409-14.
27. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Jr., Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010;149(3):414-25.
28. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-9.
29. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins Jr DE. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1981;57(1):83-9.
30. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:104-10.
31. Nishimura J-I, 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*. 2004;83(3):193-207.

32. Nishimoto M, Matsui M, Tsushima H, Tanabe K, Tagawa M, Samejima KI, et al. Acute kidney injury in a postpartum woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report and literature review. *Hemodial Int.* 2018;22(1):E6-E10.
33. 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):214-21.
34. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-30.
35. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood.* 2008;111(8):3941-67.
36. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2009;113(26):6522-7.
37. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112(8):3099-106.
38. 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):749-57.
39. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699-709.
40. Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 1):S1-S16.
41. Devallet B, Mullier F, Chatelain B, Dogne JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol.* 2015;95(3):190-8.
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Aplastische Anämie. Leitlinie. 2018.
43. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma.* 1994;12(3-4):167-75.
44. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, German Aplastic Anemia Study G. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood.* 2003;101(4):1236-42.
45. Mukhina GL, Buckley JT, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. 2001;115(2):476-82.
46. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000;37(1):91-101.
47. Alexion Europe SAS. Ultomiris® 300 mg - Fachinformation. 2019.
48. Schrezenmeier H, Höchsmann B. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria—Recent Advances in Diagnosis and Treatment, and New Hope for Patients. *Oncology & Hematology Review (US).* 2009;02:74.
49. 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):1840-7.

50. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013;162(1):62-73.
51. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786-92.
52. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings P, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology.* 1999;104(2):392-6.
53. Lee SE, Park SS, Jeon YW, Yoon JH, Cho BS, Eom KS, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2017;99(4):336-43.
54. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253-8.
55. Bieri S, Roosnek E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapuis B, et al. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(12):819-27.
56. Alexion Europe SAS. Soliris® 300 mg - Fachinformation. 2018.
57. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab), Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. 2017.
58. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(2):285-8.
59. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195909.
60. 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):1233-43.
61. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8.
62. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2018;132(Suppl 1):2330-.
63. de Latour RP, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood.* 2015;125(5):775-83.
64. Lee JW, Rottinghaus ST, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al., editors. Results from a phase 3, multicenter, noninferiority study of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adult patients with pnh naive to complement inhibitors. EHA 2018 Annual Congress; 2018; Stockholm, Sweden.
65. 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):2176-85.
66. Hill A, Kelly R, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M, et al., editors. Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report of All 153 Patients

Treated in the United Kingdom - 10-Year Experience. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2012; Atlanta, Georgia, USA.

67. Schrezenmeier H, Höchsmann B. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 1):S1-S16.

68. Höchsmann B, Leichtle R, Röth A, Panse J, Haferlach T, Borchmann P, et al. Data from German centers in the global Pnh Patient Registry - guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) in real life therapy: V350. *Oncology Research and Treatment.* 2015;38:105-6.

69. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient.* 2015;8(2):145-53.

70. Lee JW, Bachman ES, Aguzzi R, Jang JH, Kim JS, Rottinghaus ST, et al. Immediate, complete, and sustained inhibition of C5 with ALXN1210 reduces complement-mediated hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): interim analysis of a dose-escalation study. *Blood Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start: 20161203 Conference end: 20161206.* 2016;128(22) (no pagination).

71. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210 Investigator's Brochure, Edition 6.0. 2017.

72. Alexion Europe SAS. Ravulizumab (ALXN1210): 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2018.

73. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clinical Therapeutics.* 2003;25(8):2307-35.

74. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Clinical Study Report.* 2018.

75. Alexion Pharmaceuticals Inc. 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. *Clinical Study Report.* 2018.

76. Alexion Pharmaceuticals Inc. An Open-Label, Inpatient, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Clinical Study Report.* 2017.

77. Alexion Europe SAS. Fragebogen zur Präferenz bei Patienten (PPQ) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). 2018.

78. Alexion Pharmaceuticals I. ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. 2019.

79. Alexion pharmaceuticals Inc. Protocol ALXN1210-PNH-302s: A Substudy to Evaluate Patient Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). . 2018.

80. Alexion Pharmaceuticals Inc. Brief Summary of Development Methodology of PNH Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ). 2018.

81. Rosse WF. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Orphanet Encyclopedia 2004 [Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PNH.pdf>].

82. National Organization for Rare Disorders (NORD). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [cited 2018 13 December]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/>

83. Statistisches Bundesamt (Destatis). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2016 2017 [Available from:

<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.

84. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. 2017. 2018.
85. Canadian Association of PNH patients. Paroxysmal Nocturnal PNH - Fact Sheet [cited 2018 14 December]. Available from: <http://www.pnhca.org/wp-content/uploads/PNH-Fact-Sheet-for-Media-FINAL8.pdf>.
86. Orphanet (version 5.18.0). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 2017 [updated October 2017. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=447.
87. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards S, Cullen M, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108:985.
88. Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol*. 2018;101(6):737-49.
89. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):119-26.
90. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5:911-21.
91. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Rare Diseases Epidemiology*: Springer; 2010. p. 375-96.
92. Arruda MMdAS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From physiopathology to treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56(2):214-21.
93. Peacock-Young B, Macrae FL, Newton DJ, Hill A, Ariens RAS. The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source. *Haematologica*. 2018;103(1):9-17.
94. Urbano-Ispizua A, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica*. 2017;102(3):76-9.
95. Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistische Wochenberichte: Bevölkerung und Arbeit - Monatszahlen. 2019.
96. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol M07-001: PNH Registry, Version 4.0. 2010.
97. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry. Table 2. Patient Demographics, International PNH Registry and Study Population. Country = Germany (January 2019). 2019.
98. Villegas A, Nunez R, Gaya A, Cuevas-Ruiz MV, Bosch JM, Carral A, et al. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1727-33.
99. Dingli D, Luzzatto L, Pacheco JM. Neutral evolution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18496-500.
100. Luzzatto L. Clonal Origin and Clonal Selection in PNH. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*: Springer; 2017. p. 197-213.

101. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry. Table 17. High Disease Activity and Sign and Symptom Combinations at Enrollment, by Treatment Status. Country = Germany (January 2019). 2019.
102. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln. 2018.
103. Urbano-Ispizua Á, Kulasekararaj AG, Bartels M, Patriquin CJ, Hoechsmann B, Maschan AA, et al. Efficacy of Eculizumab in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the International PNH Registry. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):3614.
104. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):525-9.
105. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1991;325(14):991-6.
106. van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br J Haematol*. 2005;128(4):571-7.
107. Höchsmann B, Sicre de Fontbrune F, Lee JW, Kulagin AD, Hillmen P, Wilson A, et al. Effect of eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry patients with or without high disease activity. 2019.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität • Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. 	kontinuierlich	1. Jahr: 8	1
			2. Jahr: 6	1
			3. Jahr: 7	1
			Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 7	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie. Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.	kontinuierlich	1. Jahr: 28	1
			ab 2. Jahr: 26	1
			Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 26–27	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ravulizumab

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sowie bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. 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 (1).

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 (siehe Tabelle 3-16). 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 (1).

Die Verabreichungsdauer der Infusion beträgt für die Initialdosis körperlsgewichtsabhängig mindestens 102–114 Minuten und für jede Erhaltungsdosis mindestens 120–140 Minuten, sodass pro Behandlung eine Dauer von 1 Tag angenommen wird (1).

Aufgrund der Verabreichung der Initialdosis im ersten Behandlungsjahr wurde die Anzahl der Behandlungen pro Patient für die ersten drei Jahre einer Behandlung mit Ravulizumab kalkuliert. Für die Berechnung wird von einem rollierenden Jahr von 52 Wochen und somit insgesamt 156 Wochen für den betrachteten Zeitraum ausgegangen. Im ersten Jahr der Behandlung (Woche 1–52) erhält ein erwachsener PNH-Patient die erste Infusion in Form einer Initialdosis in Woche 1. Zwei Wochen darauffolgend erhält er in Woche 3 die erste Erhaltungsdosis, gefolgt von weiteren sechs Erhaltungsdosen, welche im Abstand von jeweils acht Wochen in Woche 11, 19, 27, 35, 43 und 51 verabreicht werden. Insgesamt erhält er somit im ersten Jahr acht Behandlungen (eine Initialdosis und sieben Erhaltungsdosen).

Im zweiten Jahr der Behandlung (Woche 53–104) erhält der Patient acht Wochen nach der letzten Behandlung im ersten Jahr (Woche 51) die erste Erhaltungsdosis in Woche 59. Anschließend erhält er alle acht Wochen weitere fünf Infusionen in Form einer Erhaltungsdosis, welche in den Wochen 67, 75, 83, 91 und 99 verabreicht werden. Im zweiten Jahr der Behandlung erhält er somit sechs Behandlungen in Form von Erhaltungsdosen. Im dritten Jahr der Behandlung (Woche 105–156) erhält der Patient acht Wochen nach der letzten Behandlung im zweiten Jahr (Woche 99) die erste Erhaltungsdosis in Woche 107. Anschließend erhält er alle acht Wochen weitere sechs Infusionen in Form einer Erhaltungsdosis, welche in den Wochen 115, 123, 131, 139, 147 und 155 verabreicht werden. Im dritten Jahr der Behandlung erhält er somit sieben Behandlungen in Form von Erhaltungsdosen.

Innerhalb der ersten drei Jahre einer Behandlung mit Ravulizumab erhält ein Patient im Regelfall somit insgesamt 21 Behandlungen, welche sich aus einer einmaligen Initialdosis sowie 20 Erhaltungsdosen zusammensetzen. Pro Patient sind somit durchschnittlich 7 Behandlungen im Jahr nötig.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab ist indiziert für Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit PNH. Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie. Die Behandlung mit Eculizumab ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (2).

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (2).

Somit kann pro Behandlung eine Dauer von 1 Tag angenommen werden.

Aus diesem Dosierungsschema ergibt sich für die Behandlung mit Eculizumab pro Patient im 1. Behandlungsjahr (52 Wochen) eine Anzahl von 28 Behandlungen (4 Dosen der Induktionsphase und 24 Dosen in der Erhaltungsphase). Ab dem 2. Jahr erhält der Patient 26 Behandlungen pro Jahr (Erhaltungsphase). Bezogen auf die ersten drei Jahre einer Behandlung mit Eculizumab sind somit pro Patient durchschnittlich 26–27 Behandlungen im Jahr nötig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität • Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.	kontinuierlich	1. Jahr: 8
			2. Jahr: 6
			3. Jahr: 7
			Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 7
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie. Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.	kontinuierlich	1. Jahr: 28
			ab 2. Jahr: 26
			Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 26–27
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität • Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie 	1. Jahr: 8	Initialdosis (Woche 1): 2.700 mg Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 3.300 mg ^a	Initialdosis: 2.700 mg + 7 Erhaltungsdosen: 23.100 mg (392 DDD ^b à 58,93 mg) = 25.800 mg
		2. Jahr: 6	Erhaltungsdosis (ab Woche 59 alle 8 Wochen): 3.300 mg ^a	6 Erhaltungsdosen: 19.800 mg (336 DDD ^b à 58,93 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden	3. Jahr: 7	Erhaltungsdosis (ab Woche 107 alle 8 Wochen): 3.300 mg ^a	7 Erhaltungsdosen: 23.100 mg (392 DDD ^b à 58,93 mg)
		Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 7	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Initialdosis und 20 Erhaltungsdosen: ca. 3.270 mg	Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 22.900 mg (ca. 389 DDD ^b à 58,93 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie. Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.	1. Jahr: 28	Induktionsphase (wöchentlich in den ersten vier Wochen): 600 mg Erhaltungsphase (ab Woche 5 alle 2 Wochen): 900 mg	Induktionsphase (4 Dosen): 2.400 mg + Erhaltungsphase (24 Dosen): 21.600 mg = 24.000 mg (375 DDD ^c à 64 mg)
		2. Jahr: 26	Erhaltungsphase (ab Woche 53 alle 2 Wochen): 900 mg	Erhaltungsphase (26 Dosen): 23.400 mg (ca. 365 DDD ^c à 64 mg)
		3. Jahr: 26	Erhaltungsphase (ab Woche 105 alle 2 Wochen): 900 mg	Erhaltungsphase (26 Dosen): 23.400 mg (ca. 365 DDD ^c à 64 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 26–27	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 4 Dosen in der Induktionsphase und 76 Dosen in der Erhaltungsphase: 885 mg	Durchschnitt aus den ersten drei Jahren: 23.600 mg (ca. 369 DDD ^c à 64 mg)
<p>a: Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körperlsgewichtsabhängig. Alle Angaben zur Dosierung beziehen sich auf ein durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Person von 77,0 kg (3).</p> <p>b: Die DDD für Ravulizumab wurde basierend auf einer Erhaltungsdosis à 3.300 mg alle 8 Wochen berechnet.</p> <p>c: Die DDD für Eculizumab wurde den Angaben des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen (4).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab basiert auf den Inhalten der jeweils aktuellen Fachinformation (1, 2). Da jede Behandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungen pro Jahr.

Ravulizumab

Tabelle 3-16: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab.

Körpergewicht in kg	Initialdosis in mg	Erhaltungsdosis in mg
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300
≥ 100	3.000	3.600

Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt gemäß der Fachinformation körperlsgewichtsabhängig (siehe Tabelle 3-16) (1). Im Jahr 2017 lag das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Person in Deutschland laut Statistischem Bundesamt bei 77,0 kg (3). Aus diesem

Grund wird für die Berechnung des Verbrauchs von Ravulizumab und Eculizumab ein Körpergewicht von 77,0 kg zugrunde gelegt.

Wie zuvor beschrieben, wird Ravulizumab zu Behandlungsbeginn als Initialdosis und zwei Wochen darauffolgend und anschließend alle acht Wochen kontinuierlich als Erhaltungsdosis verabreicht. Im ersten Jahr ist somit pro Patient bei einem Körpergewicht von ≥ 60 kg bis < 100 kg von einer Initialdosis à 2.700 mg und sieben Erhaltungsdosen à 3.300 mg auszugehen. Hieraus ergibt sich für das erste Behandlungsjahr pro Patient ein Jahresverbrauch von Ravulizumab von insgesamt 25.800 mg. Basierend auf einer Erhaltungsdosis von 3.300 mg alle 8 Wochen wurde eine DDD von 58,93 mg berechnet. Der Jahresverbrauch im ersten Jahr von 25.800 mg entspricht damit 392 DDD. Dabei ist zu beachten, dass die letzten 42 im ersten Jahr verabreichten DDD bereits die Therapie der Wochen 53 – 58 im zweiten Jahr abdecken.

Daher ist im zweiten Jahr der Behandlung mit Ravulizumab von 6 Erhaltungsdosen à 3.300 mg pro Patient auszugehen. Damit ergibt sich für das zweite Jahr ein Jahresverbrauch von 19.800 mg pro Patient, was 336 DDD entspricht. Dabei decken die letzten 14 im zweiten Jahr verabreichten DDD bereits die Therapie der Wochen 105 und 106 im dritten Jahr ab. Im dritten Jahr ist von 7 Erhaltungsdosen à 3.300 mg pro Patient auszugehen. Somit liegt der Jahresverbrauch von Ravulizumab im dritten Jahr bei 23.100 mg pro Patient, was 392 DDD entspricht. Dabei decken die letzten 42 DDD bereits die Therapie der Wochen 157 – 162 im vierten Jahr ab.

Bezogen auf die ersten drei Jahre einer Behandlung mit Ravulizumab mit einer Gabe von einer einmaligen Initialdosis und insgesamt 20 Erhaltungsdosen beträgt der durchschnittliche Verbrauch von Ravulizumab pro Gabe ca. 3.270 mg und der Jahresdurchschnittsverbrauch 22.900 mg (ca. 389 DDD à 58,93 mg) pro Patient.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab

Das Dosierungsschema der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen besteht, wie zuvor beschrieben, aus einer vierwöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt. Die Dosierung erfolgt bei erwachsenen Patienten gemäß der Fachinformation unabhängig vom Körpergewicht. Die Dosierung für einen Patienten beträgt in der Induktionsphase 600 mg und in der Erhaltungsphase 900 mg. Eculizumab wird in der Induktionsphase wöchentlich und in der Erhaltungsphase ab Woche 5 alle 2 Wochen verabreicht (2).

Somit ist im ersten Jahr von vier Induktionsdosen à 600 mg und 24 Erhaltungsdosen à 900 mg pro Patient auszugehen. Hieraus ergibt sich für das erste Behandlungsjahr ein Jahresverbrauch von 24.000 mg pro Patient. Die DDD für Eculizumab beträgt 64 mg (4). Der Jahresverbrauch von 24.000 mg entspricht damit 375 DDD. Ab dem zweiten Jahr ist von jeweils 26 Erhaltungsdosen à 900 mg pro Patient pro Jahr auszugehen. Damit liegt der Jahresverbrauch im zweiten und dritten Jahr der Behandlung mit Eculizumab bei 23.400 mg (ca. 365 DDD à 64 mg) pro Patient.

Bezogen auf die ersten drei Jahre einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Eculizumab ergibt sich bei einer Gesamtgabe von vier Induktionsdosen sowie 76 Erhaltungsdosen somit ein durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe von 885 mg sowie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 23.600 mg (ca. 369 DDD à 64 mg) pro Patient.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ravulizumab (Ultomiris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.694,92 €	5.368,49 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 324,66 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Eculizumab (Soliris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.877,55 €	5.511,95 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 363,83 €)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation von Ravulizumab (Ultomiris®) enthält eine Durchstechflasche mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg Ravulizumab (1). Laut Fachinformation von Eculizumab (Soliris®) enthält eine Durchstechflasche mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg Eculizumab Dabei ist pro Packung jeweils eine Durchstechflasche enthalten (2).

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2019) entnommen. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Ultomiris® 5.694,92 Euro und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris® 5.877,55 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (Ultomiris®: 324,66 Euro, Soliris®: 363,83 Euro) ergeben sich für Ravulizumab Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 5.368,49 Euro und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris® von 5.511,95 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Nicht zutreffend.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab (Soliris®)	Nicht zutreffend.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Behandlung mit Ultomiris® und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris® handelt es sich jeweils um eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Ravulizumab bzw. Eculizumab zur intravenösen Infusion. Sowohl Ultomiris® als auch Soliris® müssen lediglich auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Es sind keine ärztlichen Behandlungen oder Verordnungen sonstiger Leistungen zulasten der GKV notwendig. Damit fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Ravulizumab (Ultomiris®)	Nicht zutreffend.
Eculizumab (Soliris®)	Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Behandlung mit Ultomiris® und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris® fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Somit fallen keine zusätzlichen Kosten zulasten der GKV an.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ravulizumab (Ultomiris®)	Nicht zutreffend.			
Eculizumab (Soliris®)	Nicht zutreffend.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 0, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene Patienten mit PNH	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 3.270 mg ^b : 413.373,73 €	210 Patienten à 7 Behandlungen pro Jahr: 86.808.483,30 € bis 704 Patienten à 7 Behandlungen pro Jahr: 291.015.105,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene Patienten mit PNH	Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen à 885 mg: 429.932,10 € – 446.467,95 €	210 Patienten à 26 Behandlungen pro Jahr: 90.285.741,00 € bis 704 Patienten à 27 Behandlungen pro Jahr: 314.313.436,80 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körperlsgewichtsabhängig. Alle Angaben zur Dosierung beziehen sich auf ein durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Person von 77,0 kg (3).</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sowie bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1).

Aktuelle Versorgungssituation

Derzeit ist neben Ravulizumab der Komplementinhibitor Eculizumab die einzige andere zugelassene spezifische medikamentöse Therapie für PNH. Andere Therapieoptionen sind, wie zuvor beschrieben, rein supportiv und wirken nicht der ursprünglichen Komplikation, der Hämolyse, entgegen. Durch die Behandlung mit Eculizumab haben Betroffene heutzutage eine annähernd normale Lebenserwartung, zeigen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität (5-7). Da die Einschätzung der klinischen Symptomatik einzelner Patienten in vielen Fällen schwierig ist, wird eine Vorstellung an einem ausgewiesenen Zentrum für PNH empfohlen (8, 9).

Eine Analyse von Daten des Internationalen PNH-Registers in Deutschland von Januar 2019 zeigte, dass ca. 54,3 % der Studienteilnehmer zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits mit Eculizumab behandelt worden waren, während 45,7 % noch nie mit Eculizumab behandelt wurden (10, 11). Aufgrund der sehr ähnlichen Anwendungsgebiete von Ravulizumab und Eculizumab kommen prinzipiell alle mit Eculizumab behandelten erwachsenen Patienten auch für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage. Eine quantitative Abschätzung des Anteils der Patienten, für welche eine Umstellung der Therapie auf bzw. eine Neubehandlung mit Ravulizumab in Frage kommt, ist aufgrund vielfältiger zu berücksichtigender Faktoren nicht möglich.

Patientenpräferenzen

Anhand der Ergebnisse der zuvor bereits beschriebenen, durchgeführten Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s zur Behandlung mit Eculizumab sowie Ravulizumab zeigt sich, dass die während einer Behandlung mit Eculizumab notwendige Infusionshäufigkeit nach Empfinden der Patienten Einschränkungen des alltäglichen Lebens zur Folge hat. In der Studie bevorzugten 92,6 % der Patienten Ravulizumab, während 7,4 % der Patienten keine Präferenz hatten oder Eculizumab bevorzugten (siehe Tabelle 3-1) (12). Die beschriebenen Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s geben somit keine Hinweise auf eine relevante Verringerung der zu erwartenden Versorgungsanteile. Jedoch ist dabei zu beachten, dass die Teilnehmer der Studie ALXN1210-PNH-302s aufgrund des Designs der Studie ALXN1210-PNH-302 bereits von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist bei Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der Hilfsstoffe (Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80) eine Therapie mit Ravulizumab kontraindiziert (1). In den Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-103, ALXN1210-PNH-201, ALXN1210-PNH-301 und

ALXN1210-PNH-302 kam es bei keinem der mit Ravulizumab behandelten Patienten zu einer Überempfindlichkeitsreaktion und es wurden während des Screenings keine Patienten aufgrund einer bekannten Überempfindlichkeitsreaktion von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Aufgrund des Wirkmechanismus erhöhen Ravulizumab wie auch Eculizumab das Risiko der Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung von Ravulizumab geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Ravulizumab-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als die Risiken einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab früher als 2 Wochen nach einer Meningokokkenimpfung beginnen, müssen daher bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten (1). In den klinischen Studien ALXN1210-PNH-103, ALXN1210-PNH-201, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde keiner der Patienten aufgrund einer nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis* oder nicht ausreichendem Impfschutz bzw. Prophylaxe ausgeschlossen. In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurden im Rahmen des Screening-Prozesses 11 von 285 gescreenten Patienten aufgrund von nicht ausreichendem Impfschutz bzw. Prophylaxe von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt ist keine wesentliche Verringerung der zu erwartenden Versorgungsanteile auf Basis der beschriebenen Kontraindikationen zu erwarten.

Besondere Patientengruppen

Für bestimmte Patientenpopulationen liegen Einschränkungen für eine Therapie mit Ravulizumab vor (1). Für **ältere Patienten (≥ 65 Jahre)** ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind. Die Erfahrungen mit Ravulizumab in dieser Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Bei Patienten mit einer **Nierenfunktionsbeeinträchtigung** ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer **Leberfunktionsbeeinträchtigung** nicht untersucht; allerdings legen pharmakokinetische Daten nahe, dass bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Für **Kinder und Jugendliche mit PNH im Alter von 0 bis < 18 Jahren** ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven **systemischen Infektionen** mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung, daher kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und kapselte Bakterien, wie beispielsweise Meningokokken und Pneumokokken, verursachte Infektionen kommen. Bei mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelten Patienten, wurden Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei **Schwangeren** vor. Es wurden keine nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt. Es wurden reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführt, in denen die Auswirkung der C5-Blockade auf das Reproduktionssystem bewertet wurde. In diesen Studien wurden keine spezifischen Testprodukt-bezogenen Reproduktionstoxizitäten nachgewiesen. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden (1). Dies entspricht auch den Angaben in der deutschen Leitlinie der DGHO zur Behandlung mit dem Komplementinhibitor Eculizumab. Laut Leitlinie sollte eine laufende Therapie mit Eculizumab bei der Diagnose einer Schwangerschaft nicht unterbrochen und ggf. die Dosis angepasst werden. Bei **Schwangerschaftswunsch** von PNH-Patientinnen sollte über eine Therapie mit Komplementinhibitoren unter Abwägung aller Risiken und Komplikationen individuell entschieden werden (8).

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch abgesondert werden und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, soll das **Stillen** während und bis 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden (1).

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich Ravulizumab bei Vorliegen einer **Knochenmarkserkrankung** auf die aplastische Komponente der Anämie auswirkt. Gemäß der Leitlinie für PNH sollte die Behandlung der PNH im Kontext einer aplastischen Anämie, sofern sich die Symptomatik des Patienten hauptsächlich auf der aplastischen Anämie begründet, primär auf Basis der entsprechenden Leitlinie für aplastische Anämie erfolgen (8).

Auf Basis der besonderen Patientenpopulationen ist eine Reduktion des zu erwartenden Versorgungsanteils vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter durch Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft oder Stillzeit wahrscheinlich. Auch das Vorliegen einer Knochenmarkserkrankung kann zu einer Reduktion der zu erwartenden Versorgungsanteile führen.

Therapieabbrüche

In den Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-103, ALXN1210-PNH-201, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde die Therapie mit Ravulizumab dauerhaft abgebrochen,

falls während der Studie bei den Patienten eine schwerwiegende Infusionsreaktion (z.B. Bronchospasmus mit Pfeifatmung oder Notwendigkeit zur künstlichen Beatmung, oder symptomatische Hypotonie) oder eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion 1–14 Tage nach Verabreichung des Studienpräparats auftrat, oder es zu einer schweren unkontrollierten Infektion kam. Ebenso wurde die Therapie mit dem Studienpräparat im Falle einer Schwangerschaft oder einer geplanten Schwangerschaft abgebrochen, oder wenn ein Therapieabbruch nach Einschätzung des medizinischen Monitors oder des Prüfarztes im Interesse des Patienten war. Zudem konnten die Patienten sich jederzeit dazu entscheiden, die Teilnahme an der Studie zu beenden.

In den Dosis-Eskalationsstudien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 brach keiner der Patienten die Behandlung vorzeitig vor Studienende ab. In der randomisierten kontrollierten Studie ALXN1210-PNH-301, in die insgesamt 246 Teilnehmer eingeschlossen waren, brach ebenfalls keiner der mit Ravulizumab behandelten Patienten die Behandlung vorzeitig vor Studienende ab. Lediglich einer der mit Ravulizumab behandelten Patienten entschied sich nach Abschluss der primären Evaluationsphase gegen eine Teilnahme an der Extensionsphase. In der randomisierten kontrollierten Studie ALXN1210-PNH-302 brach einer der 97 mit Ravulizumab behandelten Patienten aufgrund von persönlichen Gründen die Behandlung vorzeitig vor Studienende ab.

Es wird auf Basis dieser Ergebnisse eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab mit keinen relevanten Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Versorgungsbereich

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden. Die Verabreichung erfolgt ausschließlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. zwei Stunden mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe. Zudem sollen die Patienten nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden (1). Die Behandlung mit Ravulizumab ist auf Basis der vorliegenden Informationen hauptsächlich im ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile durch die oben genannten Faktoren, wie z.B. Schwangerschaft und Schwangerschaftswunsch, ist möglich. Da das genaue Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren auf die Versorgungsanteile auf Basis der vorliegenden Informationen nicht adäquat abgeschätzt werden kann, kann auch die sich daraus ergebende Änderung der Jahrestherapiekosten nicht angegeben werden. Eine Reduktion der Versorgungsanteile z.B. bei Frauen im gebärfähigen Alter hätte jedoch auch eine Reduktion der Jahrestherapiekosten zur Folge.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen ist in Abschnitt 3.2.6 erläutert.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab entnommen (1, 2). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Ravulizumab wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert. Kosten für die Therapie mit Eculizumab wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2019) verfügbaren Daten berechnet. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ravulizumab sowie Eculizumab wurde die im Abschnitt 3.2.4 berechnete Anzahl der GKV-Patienten zugrunde gelegt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Ultomiris® 300 mg - Fachinformation. 2019.
2. Alexion Europe SAS. Soliris® 300 mg - Fachinformation. 2018.
3. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017. 2018.

4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2019.
5. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
6. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
7. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-70.
8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2017.
9. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämogloninurie (PNH): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen*. 2017.
10. Alexion Pharmaceuticals Inc. 07-001 PNH Registry: Table 4. Eculizumab Treatment Status, by Treatment Status. Country = Germany. July 2018. 2018.
11. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry. Table 2. Patient Demographics, International PNH Registry and Study Population. Country = Germany (January 2019). 2019.
12. Alexion Pharmaceuticals I. ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. 2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ravulizumab ist die Beachtung des zugelassenen Anwendungsgebietes, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation (1).

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.

Anforderungen an die Diagnostik

Es liegen keine gesonderten Anforderungen an die Diagnostik vor.

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 (siehe Tabelle 3-16). Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauf folgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.

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.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit PNH im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind. Die Erfahrungen mit Ravulizumab in dieser Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht; allerdings legen pharmakokinetische Daten nahe, dass bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Kindern mit PNH im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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-µm-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 (siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Infusionsrate

Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 40 bis < 60	2.400	114 (1,9)	3.000	140 (2,4)
≥ 60 bis < 100	2.700	102 (1,7)	3.300	120 (2,0)
≥ 100	3.000	108 (1,8)	3.600	132 (2,2)

Pharmazeutische Angaben

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei der Verdünnung sollte als Verdünnungsmittel nur Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verwendet werden.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Ultomiris muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Aseptische Kautelen beachten.

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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Nachverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten Name und Chargennummer des verabreichten Produktes eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht die Anwendung von Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen.

Immunisierung

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung, wie z. B. Hämolyse, verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Sonstige systemische Infektionen

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung, daher kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und bekapselte Bakterien verursachte Infektionen kommen. Bei mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelten Patienten, wurden schwerwiegende Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen. Den Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage bereitgestellt werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwere Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollten Patienten in Hinblick auf die Prävention von Gonorrhö beraten.

Infusionsreaktionen

Die Verabreichung von Ravulizumab kann zu Infusionsreaktionen führen. In klinischen Prüfungen kam es bei manchen PNH-Patienten zu leicht ausgeprägten und vorübergehenden Infusionsreaktionen (z. B. Schmerzen im unteren Rückenbereich und Abfall des Blutdrucks). Bei Fällen von Infusionsreaktionen und Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ravulizumab-Infusion unterbrochen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Behandlungsabbruch

Wenn die Behandlung mit Ravulizumab bei Patienten mit PNH abgesetzt wird, sollten sie auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse engmaschig überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist an erhöhten LDH (Lactat-Dehydrogenase)-Werten in Verbindung mit Folgendem erkennbar: plötzliche Verkleinerung des PNH-Klons oder plötzliche Abnahme des Hämoglobins oder erneutes Auftreten von Symptomen wie Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), einem schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung. Patienten, bei denen die Therapie mit Ravulizumab abgesetzt wird, sollten mindestens 16 Wochen lang überwacht werden, damit Hämolysen und andere Reaktionen erkannt werden können. Wenn nach Absetzen Anzeichen oder Symptome einer Hämolyse auftreten, einschließlich erhöhter LDH-Werte, sollte eine erneute Anwendung von Ravulizumab in Betracht gezogen werden.

Natriumgehalt

Die Höchstdosis dieses Arzneimittels enthält nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung 2,65 g Natrium pro 720 ml, entsprechend 133 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen sollten während und bis zu 8 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor. Es wurden keine nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt. Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch abgesondert werden und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, sollte das Stillen während und bis 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen nicht-klinischen Studien zur Fertilität mit Ravulizumab durchgeführt. Bei an Mäusen mithilfe eines murinen Surrogatmoleküls (BB5.1) durchgeführten nicht-klinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität der behandelten Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ultomiris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang II des EPAR (1) handelt es sich bei Ravulizumab um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich vor der Markteinführung von Ultomiris mit den zuständigen nationalen Behörden der einzelnen Mitgliedstaaten über Inhalt und Format des Programms hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und andere Aspekte des Programms – abzustimmen.

Das Programm hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes zielt auf die Schulung und Anleitung von Ärzten/Patienten in Hinblick auf Erkennung engmaschiger Überwachung und/oder ein ordnungsgemäßes Management von ausgewählten Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit Ultomiris.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, alle Ärzte und Patienten, die Ultomiris voraussichtlich verschreiben, ausgeben und anwenden, Zugang zu folgenden über Fachverbände vertriebene Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten:

- Schulungsmaterialien für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Die Schulungsmaterialien für Ärzte müssen enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Eine Richtlinie für Ärzte

Die Richtlinie für Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels bei PNH-Patienten, Immunogenität, schwere Infektionen, Malignome und hämatologische Anomalien, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko für Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Alle Patienten müssen auf Anzeichen für Meningitis überwacht werden.
- Die Notwendigkeit einer Impfung von Patienten gegen *N. meningitidis* zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Ravulizumab und/oder einer Antibiotikaprophylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität und Ratschläge zur Überwachung nach der Infusion.
- Das Risiko einer Entwicklung von Antikörpern gegen Ravulizumab.
- Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition während der Schwangerschaft vor. Ravulizumab sollte Schwangeren nur gegeben werden, wenn es eindeutig erforderlich

ist. Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach. Während der Behandlung und bis zu acht Monate danach darf nicht gestillt werden.

- Risiko für eine schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab und bei einer Verzögerung bei der Verabreichung, die damit verbundenen Kriterien, die erforderliche Überwachung nach der Behandlung und Empfehlungen für das Management.
- Die Notwendigkeit, die Patienten zu informieren und sicherzustellen, dass diese die Informationen verstanden haben:
 - Das Risiko einer Behandlung mit Ravulizumab (einschließlich der potenziellen Risiken für schwere Infektionen und Malignome und hämatologische Anomalien)
 - Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
 - Die Richtlinien für Patienten und deren Inhalt
 - Die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird
 - Die Notwendigkeit von Impfungen/einer Antibiotikaphylaxe vor der Behandlung
 - Die Aufnahme in das PNH-Register
- Einzelheiten über das PNH-Register und wie Patienten dort eingetragen werden

Das Informationspaket für Patienten muss enthalten:

- Packungsbeilage
- Eine Richtlinie für Patienten
- Eine Patientenkarte

Die Richtlinie für Patienten muss die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels bei PNH-Patienten, Immunogenität, schwere Infektionen, Malignome und hämatologische Anomalien, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko von Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und die Notwendigkeit, dringend einen Arzt zu konsultieren.

- Die Patientenkarte und die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem behandelnden medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird.
- Die Notwendigkeit einer Meningokokken-Impfung vor der Behandlung und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität mit Ravulizumab, einschließlich Anaphylaxie, und die Notwendigkeit der klinischen Überwachung nach der Infusion.
- Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach, und dass während der Behandlung und bis zu acht Monate danach nicht gestillt werden darf.
- Das Risiko für eine schwere Hämolyse nach dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab, die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und die Empfehlung, vor dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab den verordnenden Arzt zu konsultieren.
- Potenzielle Risiken für schwere Infektionen, die nicht durch *Neisseria* verursacht werden, sowie für Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, die mit Ravulizumab behandelt werden.
- Aufnahme in das PNH-Register.

Die Patientenkarte muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion
- Der Warnhinweis, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten
- Information, dass der Patient Ravulizumab erhält
- Kontaktdaten, unter denen medizinisches Fachpersonal weitere Informationen erhält

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährlich Erinnerungsschreiben an die behandelnden Ärzte oder bestellenden Apotheker verschicken, damit diese die Notwendigkeit einer (Nach-)Impfung gegen *Neisseria meningitidis* ihrer mit Ravulizumab behandelten Patienten überprüfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, ein System für einen kontrollierten Arzneimittel-Vertrieb etabliert ist, das über das Maß von routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus geht. Vor der Ausgabe des Produktes müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Vorlage einer schriftlichen Bestätigung über die Impfung des Patienten gegen alle vorhandenen Meningokokken-Serotypen von *N. meningitidis* und/oder einer prophylaktischen Antibiotikabehandlung entsprechend der nationalen Impfleitlinie.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung entstammen der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (2).

Wichtige Risiken und fehlende Informationen

Wichtige Risiken von Ultomiris sind solche Risiken, die spezielle Risikomanagement-Maßnahmen erforderlich machen, um das Risiko zur sicheren Anwendung weiter zu untersuchen oder zu minimieren. Wichtige Risiken können identifizierte oder potenzielle Risiken sein. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die es einen ausreichenden Nachweis eines Zusammenhangs mit der Anwendung von Ultomiris gibt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels auf Basis verfügbarer Daten möglich erscheint, jedoch einer weiterführenden Evaluation bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die aktuell fehlen und noch gesammelt werden müssen (z.B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Meningokokkeninfektion
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten • Immunogenität • Schwerwiegende Infektionen • Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Identifiziertes Risiko: Meningokokkeninfektion	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses wichtige identifizierte Risiko basiert auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab, Befunden aus dem klinischen Entwicklungsprogramm

	<p>für Ravulizumab und der Langzeiterfahrung mit Eculizumab (Soliris).</p> <p>Der Zusammenhang zwischen Zuständen eines terminalen Komplement-Komponenten-Mangels und (schwerwiegenden) durch <i>N. meningitidis</i> verursachten Infektionen ist in der wissenschaftlichen Literatur sicher etabliert und nachgewiesen.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Hauptrisikofaktoren für diese Infektionen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetischer Mangel oder therapeutische Inhibition vom terminalen Komplement • Keine kommerzielle Verfügbarkeit von Impfstoffen gegen bestimmte Meningokokken-Serotypen • (Teilweise) Resistenz eines Meningokokken-Stamms gegen prophylaktische Antibiotika • Fachkräfte, die in einem Umfeld mit größerem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen tätig sind • Wissenschaftliches, industrielles und klinisches Laborpersonal, welches routinemäßig <i>N. meningitidis</i> ausgesetzt ist • Militärisches Personal während der Rekrutenausbildung (militärisches Personal kann einem erhöhten Risiko für eine Meningokokkeninfektion ausgesetzt sein, wenn es in unmittelbarer Nähe untergebracht ist) • Arbeiter in Kindertagesstätten • Leben auf einem universitären Campus • Reisen in endemische Gebiete für Meningokokken-Meningitis (z.B. Indien, subsaharisches Afrika, Pilgerreise nach Saudi-Arabien für die Hajj)
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 <p>Empfehlungen für Impfungen/Antibiotika-Prophylaxe in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p> <p>Anzeichen und Symptome von Meningokokkeninfektionen, die in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage aufgelistet sind</p> <p>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNH-Leitfaden für Ärzte • PNH-Informationsbroschüre für Patienten • Patientenkarte <p>Kontrollierte Abgabe</p> <p>Erinnerung zur Auffrischungsimpfung</p>

Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
Potenzielles Risiko: Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Hierbei handelt es sich um eine theoretische Möglichkeit basierend auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab, der Natur der PNH und der Erfahrung mit der Anwendung (und Behandlungsabbruch) von Soliris (Eculizumab)
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bislang wurden keine Risikofaktoren identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage, Abschnitt 3 <p>Überwachung von Patienten, bei denen die Behandlung mit Ultomiris abgebrochen wurde, wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in Abschnitt 3 der Packungsbeilage empfohlen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNH-Leitfaden für Ärzte • PNH-Informationsbroschüre für Patienten
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
Potenzielles Risiko: Immunogenität	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses potenzielle Risiko basiert auf dem bekannten Potenzial aller Arzneimittel und auf dem Klasseneffekt aller therapeutischer Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Für die Entwicklung von Immunogenität wurden bislang keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNH-Leitfaden für Ärzte • PNH-Informationsbroschüre für Patienten
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)

Potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses Risiko basiert auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab und der Erfahrung mit der Anwendung von Soliris (Eculizumab). Da die Relevanz schwerwiegender Infektionen für die Behandlung mit Ravulizumab nicht in klinischen Studien bestätigt wurde, sind diese weiterhin ein potenzielles Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Eine zugrundeliegende Immunschwäche stellt einen generellen Risikofaktor für schwerwiegende Infektionen dar (z.B. aplastische Anämie oder myelodysplastisches Syndrom bei Patienten mit PNH).
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNH-Leitfaden für Ärzte • PNH-Informationsbroschüre für Patienten
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
Potenzielles Risiko: Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses potenzielle Risiko basiert auf der Inzidenz maligner Erkrankungen bei PNH-Patienten, die mit Soliris (Eculizumab) behandelt werden. Da der natürliche Verlauf der PNH die PNH-Patienten anfälliger für die Entwicklung von hämatologischen Anomalien oder malignen Erkrankungen macht, bleibt die Rolle von Eculizumab oder Ravulizumab unbekannt.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bei Patienten mit zugrundeliegendem myelodysplastischen Syndrom oder anderen präleukämischen Syndromen besteht das Risiko einer Exazerbation zur Leukämie.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNH-Leitfaden für Ärzte <p>PNH-Informationsbroschüre für Patienten</p>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
Fehlende Informationen: Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.6

	<p>und 5.3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Packungsbeilage, Abschnitt 2 <p>Empfehlungen zur Verhütung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNH-Leitfaden für Ärzte <p>PNH-Informationsbroschüre für Patienten</p>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	<p>Studie ALXN1210-PNH-301</p> <p>Studie ALXN1210-PNH-302</p> <p>PNH-Register (M07-001)</p>

Entwicklungsplan nach Zulassung

Es gibt keine weiteren Studien, die Bedingungen der Zulassung oder spezifische Auflagen für Ultomiris sind.

ALXN1210-PNH-301

Ziel dieser Phase-3-Studie ist die Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Ultomiris im Vergleich zu Eculizumab als intravenöse Infusion bei erwachsenen Komplementinhibitor-naiven Patienten mit PNH.

Außerdem werden in dieser Studie Daten zur spezifischen Sicherheit der Anwendung von Ultomiris sowie zur Charakterisierung des Verlaufs der PNH und zu klinischen Parametern, Mortalität und Morbidität bei behandelten Patienten mit PNH gesammelt.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken:

- Meningokokkeninfektion
- Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten
- Immunogenität
- Schwerwiegende Infektionen

ALXN1210-PNH-302

Ziel dieser Phase-3-Studie ist die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit von Ultomiris im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Außerdem werden in dieser Studie Daten zur spezifischen Sicherheit der Anwendung von Ultomiris sowie zur Charakterisierung des Verlaufs der PNH und zu klinischen Parametern, Mortalität und Morbidität bei behandelten Patienten mit PNH gesammelt.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken:

- Meningokokkeninfektion
- Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten
- Immunogenität
- Schwerwiegende Infektionen
- Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien
- Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

M07-001: PNH-Register

Ziel dieses Registers ist das Sammeln von Daten zur Bewertung der spezifischen Sicherheit der Anwendung von Soliris/Ultomiris und zur Charakterisierung des Verlaufs der PNH und zu klinischen Parametern, Mortalität und Morbidität bei mit Soliris/Ultomiris behandelten und unbehandelten Patienten.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken:

- Meningokokkeninfektion
- Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten
- Immunogenität
- Schwerwiegende Infektionen
- Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien
- Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden den Anhängen I bis IV des EPAR für Ultomiris® sowie der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans entnommen (2, 3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Ultomiris® 300 mg - Fachinformation. 2019.
2. EMA. Summary of risk management plan for Ultomiris (ravulizumab). 2019.
3. Alexion Europe SAS. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ultomiris 300 mg (Anhang I). 2019.