

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
Bedingungen für das Inverkehrbringen	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Antidrug Antibodies</i> , gegen die Studienmedikation gerichtete Antikörper
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i> , chronische Nierenerkrankung
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EQ-5D VAS	<i>EuroQol 5-Dimension 3-Level</i> – visuelle Analogskala
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Therapy</i>
FcRn	<i>Neonatal Fragment crystallizable Receptor</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAHA	<i>human anti-human antibody</i>
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	<i>Membrane Attack Complex</i> , Membranangriffskomplex
mg	Milligramm
Peds-FACIT-F	<i>Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Germany GmbH
Anschrift:	Landsberger Straße 300 80678 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Ravulizumab bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Ravulizumab inhibiert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen, sodass die Freisetzung des entzündungsfördernden Anaphylatoxins C5a sowie die Ausbildung des terminalen MAC durch C5b blockiert werden. Die Komplement-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie kann somit dauerhaft inhibiert werden. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten. Dies ist von Bedeutung, da die dort entstehenden Produkte, z.B. C3b und C4b, u.a. eine wichtige Rolle für die Opsonisierung von Mikroorganismen spielen, welche einer besseren Erkennung durch das Immunsystem durch die Anbindung an die Zelloberfläche dient.

Ravulizumab und Eculizumab binden an dasselbe C5-Epitop-Motiv. Zur Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab wurde die Bindungsaffinität für den endosomalen neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) sowie die Bindungseigenschaft an C5 pH-abhängig verbessert. Dadurch wird der lysosomale Abbau von Ravulizumab minimiert, sodass Ravulizumab zurück in den Blutkreislauf gelangt und erneut freies C5 binden kann. Im Gegensatz dazu wird Eculizumab verstärkt als Antigen-Antikörperkomplex lysosomal abgebaut. Durch die Veränderungen in der Fc-Region von Ravulizumab wird eine erhöhte Affinität für FcRn und ein zusätzlich verstärktes Recycling im Vergleich zu Eculizumab erzielt. Ravulizumab wird im Gegensatz zu Eculizumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auch bei Patienten über 40 kg abhängig vom Körpergewicht dosiert, was einen besseren individualisierten Therapieansatz darstellt und zu einer sofortigen, vollständigen and kontinuierlich stabilen Inhibierung von C5 während der Behandlungsperiode führt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ultomiris wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).	26.06.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none">• bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,• bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	02.07.2019

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS)	Eculizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-203) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat am 31. Oktober 2019 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) stattgefunden. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet aHUS Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

Neben Ravulizumab ist derzeit der Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris[®], Alexion Europe SAS, Frankreich) die einzige andere evidenzbasierte medikamentöse Behandlung im Anwendungsgebiet aHUS. Der klinische Nutzen von Eculizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. Zur Behandlung von aHUS wird Eculizumab sowohl von deutschen und internationalen Experten als auch in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie für HUS im Kindesalter empfohlen. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit aHUS liegt momentan keine Leitlinie vor, eine Eculizumab-Therapie ist jedoch sowohl international als auch in Deutschland als Standardtherapie bei aHUS im Erwachsenenalter etabliert.

Zur nichtmedikamentösen Behandlung von aHUS wurde historisch Plasmapherese eingesetzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der medizinische Nutzen der Plasmapherese bei aHUS-Patienten wurde jedoch nie evidenzbasiert nachgewiesen und in 67 % der Fälle führt die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) trotz einer Behandlung mit Plasmapherese innerhalb von drei Jahren zu einem Verlust der Niere oder zum Tod. Daher ist diese nichtmedikamentöse Behandlungsoption für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zVT in Betracht zu ziehen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf den einarmigen klinischen Zulassungsstudien der Phase 3 ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311, in denen pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie den einarmigen klinischen Studien der Phase 2 C10-003 und C10-004, in denen pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden. Eine Übersicht aller im Nutzendossier eingeschlossenen Endpunkte ist in Tabelle 1-7 zu finden.

Für beide Patientenpopulationen (pädiatrische und erwachsene Patienten) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab jeweils zunächst anhand eines deskriptiven Vergleichs mit Eculizumab bewertet. Für die Population pädiatrischer aHUS-Patienten wurden dafür die Ergebnisse der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und C10-003, in denen jeweils Komplementinhibitor-naive Patienten untersucht wurden, deskriptiv miteinander verglichen. In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde anhand einer zweiten Kohorte zusätzliche Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten, welche zuvor für mindestens drei Monate mit Eculizumab behandelt wurden, generiert. Für diese Kohorte 2 liegen jedoch keine adäquaten Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, sodass die Ergebnisse der Kohorte 2 im Nutzendossier ergänzend deskriptiv dargestellt wurden. Für die Population erwachsener aHUS-Patienten wurde der deskriptive Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab auf Basis der Ergebnisse der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 vorgenommen.

Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab wurde schließlich jeweils anhand von nicht adjustierten indirekten Vergleichen der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und C10-003 sowie ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 abgeleitet. Zur Durchführung der indirekten Vergleiche standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien zur Verfügung. Somit konnte für das vorliegende Nutzendossier die Methode des Propensity-Score-Matchings eingesetzt werden, um die Patientenpopulationen hinsichtlich demografischer und aHUS-typischer krankheitsbezogener Charakteristika

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestmöglich anzugleichen. Auf dieser Datengrundlage konnte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Studien- sowie auf Endpunkteben erheblich reduziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Pädiatrische Patienten		Erwachsene Patienten	
			ALXN1210- aHUS-312	C10-003	ALXN1210- aHUS-311	C10-004
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	X	X	X
Morbidität	Vollständiges TMA- Ansprechen	Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH-Konzentration bei gleichzeitiger Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um mindestens 25 %	X ¹	X ¹	X ¹	X ^M
		Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen	X ²	X ²	X ²	X ²
		Normalisierung der Thrombozytenzahl	X ²	X ²	X ²	X ²
		Normalisierung der LDH-Konzentration	X ²	X ²	X ²	X ²
		Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um mindestens 25 %	X ²	X ²	X ²	X
	Nierenfunktion	Dialysepflicht	X ²	X ²	X ²	X ²
		Veränderung des CKD-Stadiums	X ²	X ²	X ²	X ²
		Veränderung der eGFR	X ²	X ²	X ²	X ²
	Fatigue	Peds-FACIT-F	X ²	X ²	–	–
		FACIT-Fatigue	–	–	X ²	X ²
	Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome	Einschätzung durch den Prüfarzt	X ^E	–	X ^E	–
		aHUS-Symptomfragebogen	X ^E	–	X ^E	–
	Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	–	–	X ²	X ²
Lebensqualität	–	–	–	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X	X	X
X ¹ : Primärer Endpunkt			X ^E : Explorativer Endpunkt		X ^M : Modifizierte Version des Endpunktes	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Pädiatrische Patienten		Erwachsene Patienten	
			ALXN1210- aHUS-312	C10-003	ALXN1210- aHUS-311	C10-004
X ² : Sekundärer Endpunkt		X: Endpunkt wurde erhoben				

Pädiatrische Patienten

Im deskriptiven sowie im nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils Komplementinhibitor-naive, pädiatrische Patienten untersucht wurden, erwiesen sich die beiden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) sowie hinsichtlich der Nierenfunktion (Dialysepflicht, Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR) und Fatigue (Peds-FACIT-F) als hoch wirksam. Anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls eine sehr gute Symptomkontrolle. Außerdem wiesen beide Wirkstoffe ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil auf.

In Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden pädiatrische Patienten untersucht, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden. Wie durch die Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wiesen die Patienten dieser Kohorte bereits zur Baseline nur eine leichte Symptomatik und eine normale oder nur leicht bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion auf. Auch unter der Behandlung mit Ravulizumab konnte weiterhin eine sehr gute Kontrolle der Symptome sowie ein Erhalt der Nierenfunktion erreicht werden und auch bei diesen pädiatrischen Patienten erwies sich Ravulizumab als gut verträglich und sicher.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Therapie mit Eculizumab. Im deskriptiven Vergleich ergab die Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen für Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) einen Median von 30,0 Tagen (95 %-KI = [22,0; 88,0]). Für die Studie C10-003 hingegen betrug der Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen 92,0 Tage (95 %-KI = [41,0; 261,0]). Im indirekten Vergleich betrug die mediane Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 42,0 Tage (95 %-KI = [28,0; 291,0]), während der Median in der gematchten Population der Studie C10-003 bei 87,0 Tagen (95 %-KI = [40,0; 356,0]) lag. Es besteht somit für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Eculizumab-Therapie ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Zeit bis zum Erreichen des vollständigen TMA-Ansprechens, welcher sich in einem statistischen Trend widerspiegelte ($p = 0,091$). Aufgrund der geringen Patientenzahlen erreichte dieser numerische Vorteil jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau von $< 0,05$.

Erwachsene Patienten

Im deskriptiven sowie im nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils erwachsene Patienten untersucht wurden, zeigte sich für beide Wirkstoffe eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf das vollständige TMA-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechen und dessen Einzelkomponenten (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline), die Nierenfunktion (Dialysepflicht, Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR), Fatigue (FACIT-Fatigue) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Es zeigte sich bei erwachsenen aHUS-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab außerdem anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome eine sehr gute Symptomkontrolle und auch in dieser Patientenpopulation waren beide Wirkstoffe vergleichbar gut verträglich und sicher.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Auch erwachsene Patienten erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter Eculizumab-Therapie. Im deskriptiven Vergleich ergab die Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen ermittelt anhand von kumulativen Kaplan-Meier-Verteilungskurven in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 einen Median von 86,0 Tagen (95 %-KI = [42,0; n.b.]). In der Eculizumab-Studie C10-004 hingegen wurde ein Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen von 113,0 Tagen (95 %-KI = [70,0; 226,0]) ermittelt. Damit erreichten die Patienten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) etwa einen Monat (27 Tage) früher ein vollständiges TMA-Ansprechen als in der Studie C10-004 (Eculizumab).

Im indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen ergab die Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen der gematchten Gesamtpopulationen der Studie ALXN1210-aHUS-311 eine mediane Zeit von 78,0 Tagen (95 %-KI = [30,0; 183,0]) und für die Studie C10-004 von 98,5 Tagen (95 %-KI = [69,0; 362,0]). Damit erreichten die Patienten unter Ravulizumab-Behandlung numerisch schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als die mit Eculizumab behandelten Patienten. Dieser Unterschied zwischen den gematchten Gesamtpopulationen in der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,18$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigten jedoch die numerische Überlegenheit von Ravulizumab hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen. So war Ravulizumab in den gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, mit einer medianen Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen von 52,5 Tagen (95 %-KI = [24,0; 124,0]) im Vergleich zu einem Median von 111,5 Tagen (95 %-KI = [69,0; 387,0]) Eculizumab statistisch signifikant überlegen ($p = 0,011$). In den gematchten Populationen ohne die im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten spiegelte sich der numerische Vorteil von Ravulizumab für diesen Endpunkt in einem statistischen Trend wider ($p = 0,094$). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen unter Ravulizumab-Behandlung 71,5 Tage (95 %-KI = [25,0; 169,0]) im Vergleich zu 111,5 Tagen (95 %-KI = [83,0; 367,0]) unter der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Nierenfunktion

Veränderung des CKD-Stadiums

Ravulizumab zeigte sich hinsichtlich des Anteils an Patienten, die an Tag 183 eine normale Nierenfunktion aufwiesen, sowie hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline, bei denen unter der Behandlung eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden konnte, einer Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen. Im deskriptiven Vergleich erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 25,5 % der Patienten (12/47 Patienten) das CKD-Stadium 1 und wiesen damit eine normale Nierenfunktion auf. In der Studie C10-004 betrug der Anteil der Patienten mit CKD-Stadium 1 an Tag 183 nur 4,9 % (2/41 Patienten). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen. Hier wiesen an Tag 183 27 % der mit Ravulizumab behandelten Patienten (9/33 Patienten) und lediglich 6 % der mit Eculizumab behandelten Patienten (2/36 Patienten) CKD-Stadium 1 und damit eine normale Nierenfunktion auf. Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigten den unter Ravulizumab-Behandlung numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer normalen Nierenfunktion an Tag 183.

Im deskriptiven Vergleich wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 35,3 % der Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR (12/34 Patienten) an Tag 183 eine Verbesserung auf ein CKD-Stadium 1 oder 2 beobachtet. In der Eculizumab-Studie C10-004 betrug dieser Patientenanteil nur 18,5 % (5/27 Patienten). In den gematchten Gesamtpopulationen des indirekten Vergleichs war der entsprechende numerische Unterschied zwischen den Behandlungen mit 48 % der mit Ravulizumab behandelten Patienten (11/23 Patienten) und 25 % der mit Eculizumab behandelten Patienten (6/24 Patienten) noch größer. Damit konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab wurde auch in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigt.

Außerdem konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. So war im deskriptiven Vergleich in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 36,4 % der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR (16/44 Patienten) an Tag 183 eine Verbesserung der eGFR auf CKD-Stadium 1 oder 2 zu beobachten. In der Eculizumab-Studie C10-004 zeigte sich eine entsprechende Verbesserung bei 19,5 % der Patienten (8/41 Patienten). Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde in den gematchten Gesamtpopulationen an Tag 183 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 44 % (14/32 Patienten) und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28 % der Patienten (10/36 Patienten) mit einer zur Baseline den CKD-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR eine Verbesserung auf CKD-Stadium 1 oder 2 beobachtet. Auch dieser numerische Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigt. Eine statistische Testung dieser Ergebnisse war aufgrund der durch die Seltenheit von aHUS bedingten geringen Patientenzahlen mit dem jeweiligen Einschränkungsgang der Nierenfunktion nicht möglich.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten waren an Tag 183 eine numerisch höhere eGFR sowie eine numerisch größere Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline und damit der Nierenfunktion zu beobachten als unter der Behandlung mit Eculizumab. Im deskriptiven Vergleich betrug die eGFR der Patienten der Ravulizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 im Mittel 51,8 mL/min/1,73 m² (SD = 39,2, Median = 40,0) und hatte sich geschätzt signifikant um durchschnittlich 33,8 mL/min/1,73 m² (95 %-KI = [25,6; 42,1], p < 0,0001) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR an Tag 183 bei 47,0 mL/min/1,73 m² (SD = 24,4, Median = 47,0), was einer geschätzten mittleren Verbesserung um 25,9 mL/min/1,73 m² (95 %-KI = [19,5; 32,4], p < 0,0001) entsprach.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug die mittlere eGFR der gematchten Gesamtpopulation der Ravulizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode 55,7 mL/min/1,73 m² (SD = 38,0, Median = 49,0) und hatte sich im Mittel um 41,8 mL/min/1,73 m² (SD = 36,6, Median = 39,0) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 45,5 mL/min/1,73 m² (SD = 25,3, Median = 47,6). Die mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline betrug dabei 28,2 mL/min/1,73 m² (SD = 25,0, Median = 24,3). Damit wiesen die Patienten der gematchten Gesamtpopulationen unter Behandlung mit Ravulizumab an Tag 183 eine numerisch höhere eGFR auf als Patienten unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,198). Zudem bestand für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Eculizumab-Therapie im Hinblick auf die Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein deutlicher numerischer Vorteil, welcher sich in den Gesamtpopulationen in einem statistischen Trend widerspiegelte (p = 0,081).

In der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren wiesen die mit Ravulizumab behandelten Patienten an Tag 183 mit 59,6 mL/min/1,73 m² (SD = 33,9, Median = 59,5) eine statistisch signifikant höhere durchschnittliche eGFR als die mit Eculizumab behandelten Patienten mit im Mittel 43,4 mL/min/1,73 m² (SD = 24,5, Median = 45,9) auf (p = 0,031). Auch die durchschnittliche Verbesserung der eGFR war mit 45,7 mL/min/1,73 m² (SD = 33,3, Median = 47,5) im Vergleich zu 27 mL/min/1,73 m² (SD = 24,6, Median = 22,3) unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant größer als unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,012). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten beobachtet. Auch hier war die mittlere eGFR an Tag 183 unter Ravulizumab-Behandlung numerisch höher als unter einer Behandlung mit Eculizumab (p = 0,084), wobei sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hinsichtlich der Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab zeigte ($p = 0,030$).

Gesundheitszustand

Im deskriptiven Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab zeigte sich bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung bei beiden Arzneimitteln im Mittel ein Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. An Tag 183 lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert in der Ravulizumab-Studie bei 80,1 Punkten (SD = 17,2, Median = 82,5). Die geschätzte mittlere Verbesserung betrug 32,3 Punkte (95 %-KI = [26,7; 37,4]) und war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). In der Eculizumab-Studie betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert an Tag 183 dagegen 70,3 Punkte (SD = 18,6, Median = 75,0), was einer mittleren Verbesserung um 22,0 Punkte (SD = 21,4, Median = 25,0) entsprach. Damit zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes im deskriptiven Vergleich der beiden Studien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert der gematchten Gesamtpopulation der Ravulizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 80,2 Punkte (SD = 18,6, Median = 85,5) und hatte sich damit im Mittel um 28,9 Punkte (SD = 28,3, Median = 25,0) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag der mittlere EQ-5D VAS-Wert an Tag 183 bei 70,2 Punkten (SD = 18,9, Median = 75,0), was einer durchschnittlichen Verbesserung im Vergleich zur Baseline um 22,6 Punkte (SD = 21,7, Median = 25,0) entsprach. Damit wiesen die Patienten in der Ravulizumab-Studie zum Ende der initialen Evaluationsperiode einen statistisch signifikant besseren Gesundheitszustand auf als die Patienten der Eculizumab-Studie ($p = 0,035$). Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden ($p = 0,033$) bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten ($p = 0,018$) bestätigt, welche ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ravulizumab zeigten. Der zwischen den Behandlungen beobachtete Unterschied hinsichtlich der mittleren absoluten Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte relativ zur Baseline war zwischen den gematchten Gesamtpopulationen statistisch nicht signifikant ($p = 0,341$). Jedoch zeigte die für den deutschen Versorgungskontext besonders relevante Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren im Hinblick auf die entsprechende Veränderung der EQ-5D VAS-Werte relativ zur Baseline einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zum Vorteil von Ravulizumab ($p = 0,033$).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS).	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Es handelt sich bei aHUS um eine sehr seltene Erkrankung, sodass zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab aufgrund der damit einhergehenden begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern lediglich einarmige, offene klinische Studien zur Verfügung standen. Die Studien ALXN1210-aHUS-312, ALXN1210-aHUS-311, C10-004 und C10-003 besitzen alle eine hohe Studienqualität. Es besteht zwischen den entsprechenden Studien zudem eine hohe Vergleichbarkeit des Studiendesigns sowie der in den Studien untersuchten Therapieregime. Zudem wurden ausschließlich valide und zwischen den Studien übereinstimmende Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab herangezogen.

Zur Durchführung der indirekten Vergleiche standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien zur Verfügung. Somit wurden die Patientenpopulationen anhand der individuellen Daten mithilfe des Propensity-Score-Matchings hinsichtlich demografischer und aHUS-typischer krankheitsbezogener Charakteristika bestmöglich angeglichen, sodass zwischen den gematchten Studienpopulationen im Hinblick auf die untersuchten Merkmale zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bestanden. Auf dieser Datengrundlage konnte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Studien- sowie auf Endpunktebene erheblich reduziert werden. Der Evidenzgrad der im vorliegenden Nutzendossier dargelegten indirekten Vergleiche gegenüber standardmäßigen historischen oder Matching-adjustierten indirekten Vergleichen ist somit als höher zu bewerten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und die vorgelegten Ergebnisse liefern jeweils einen Anhaltspunkt zum Zusatznutzen von Ravulizumab.

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der best verfügbaren Evidenz einzureichen. Dieser Anforderung ist die Alexion Pharma Germany GmbH mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische aHUS-Patienten

Basierend auf der Größe des beobachteten numerischen Vorteils von Ravulizumab bei der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen und vor dem Hintergrund der durch die geringen Patientenzahlen bedingten methodischen Limitationen sieht die Alexion Pharma Germany GmbH hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Insgesamt war die Wirksamkeit von Ravulizumab und Eculizumab bei pädiatrischen aHUS-Patienten bei einem statistischen Signifikanzniveau von $< 0,05$ jedoch gleichermaßen hoch. Der numerische Vorteil von Ravulizumab bei der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen unterschreitet die Signifikanzschwelle von $< 0,05$ nicht und auch im Hinblick auf die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Zudem zeigten beide Komplementinhibitoren eine vergleichbar hohe Sicherheit. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ist für die Population der pädiatrischen aHUS-Patienten (< 18 Jahren) damit formal nicht belegt. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch die durch die Seltenheit von aHUS bedingten geringen Patientenzahlen zu berücksichtigen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene aHUS-Patienten

Im Hinblick auf die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen wurde bei erwachsenen aHUS-Patienten konsistent eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtet. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, war Ravulizumab der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab sogar statistisch signifikant überlegen. Da sich in den gematchten Gesamtpopulationen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, die Sensitivitätsanalysen jedoch auch vor dem Hintergrund der geringen Patientenzahlen den numerischen Vorteil von Ravulizumab bestätigten, sieht die Alexion Pharma Germany GmbH hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Auch bei der Veränderung des CKD-Stadiums zeigte sich Ravulizumab einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie numerisch überlegen. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung sind die Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab mit einer großen Unsicherheit behaftet. Durch die geringen Patientenzahlen mit dem jeweiligen Einschränkungsgang der Nierenfunktion liegen beim indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen für den Endpunkt „Veränderung des CKD-Stadiums“ zudem weitere methodische Limitationen vor. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH somit nicht möglich, sodass basierend auf den deutlichen numerischen Vorteilen von Ravulizumab im Hinblick auf die Veränderung des CKD-Stadiums ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

Hinsichtlich der beobachteten eGFR sowie der Verbesserung der eGFR zeigten sich insgesamt ebenfalls numerisch gleichgerichtete Effekte zugunsten einer Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. In der Wirksamkeitsanalyse anhand der gematchten Gesamtpopulationen spiegelten sich diese numerischen Vorteile von Ravulizumab in einem statistischen Trend wider. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren wurden beim Endpunkt eGFR zudem statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab festgestellt. Daher sieht die Alexion Pharma Germany GmbH auch für den Endpunkt eGFR bzw. Veränderung der eGFR einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab.

Auch im Hinblick auf den anhand der beobachteten EQ-5D VAS-Werte ermittelten Gesundheitszustand wurden insgesamt konsistente, gleichgerichtete statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt. Diese Effekte konnten im Rahmen der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren auch im Hinblick auf die Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes relativ zur Baseline bestätigt werden. Aufgrund der konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für den Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt anhand des EQ-5D VAS-Wertes bzw. der Veränderung des EQ-5D VAS-Wertes, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Insgesamt waren somit bei erwachsenen aHUS-Patienten insbesondere im Rahmen der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, signifikante Vorteile von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beobachten. Bei Betrachtung der Gesamtpopulationen erreichten diese Effekte das statistische Signifikanzniveau von $< 0,05$ jedoch weitestgehend nicht. Zudem ist zu beachten, dass bei den Analysen zum nicht adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen werden konnte. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ist für die Population der erwachsenen aHUS-Patienten (≥ 18 Jahren) somit formal

nicht belegt. Auch hier sind bei der Interpretation der Ergebnisse die durch die Seltenheit von aHUS bedingten geringen Patientenzahlen zu berücksichtigen.

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

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

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

Die sehr seltene Erkrankung aHUS ist eine Komplement-vermittelte TMA, der eine chronisch unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems zugrunde liegt. aHUS ereignet sich unbehandelt, d.h. im natürlichen Krankheitsverlauf, in akuten, potenziell lebensbedrohlichen Episoden und präsentiert sich klinisch mit der Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und durch Mikrothromben hervorgerufene Schäden in lebenswichtigen Organen. aHUS manifestiert sich insbesondere in Form einer schweren Nierenschädigung und einem daraus folgenden akuten Nierenversagen. Bedingt durch die Einschränkung der Nierenfunktion reichern sich schädliche Harnbestandteile (Stoffwechselabfallprodukte wie Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin) im Blut an, was als Urämie bezeichnet wird. Extrarenale Organbeteiligungen umfassen den Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, erhöhte Leberenzymwerte, Pankreatitis oder Kolitis), die Lunge (intraalveoläre Blutungen oder Lungenödeme), Erkrankungen des Herzens (Perikarditis oder Kardiomyopathie) oder neurologische Auffälligkeiten. Ebenso kann es zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall kommen.

aHUS tritt in allen Altersgruppen, d.h. sowohl bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) als auch bei Erwachsenen (\geq 18 Jahre) auf. Das mediane Erkrankungsalter bei Erstmanifestation liegt bei Kindern bei 3 bis 5 Jahren und bei Erwachsenen bei 31 bis 49 Jahren. Ohne Behandlung sind aHUS-Patienten einem hohen Sterberisiko sowie einem hohen Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz und einer dauerhaften Dialysepflicht ausgesetzt. Jedoch kann es auch trotz vollständiger Remission ohne Behandlung bzw. bei Unterbrechung der Behandlung mit einem Komplementinhibitor jederzeit bei erneuter Exposition mit einem zusätzlich erworbenen Faktor, der stark aktivierend auf das Komplementsystem wirkt, zu einer akuten, potenziell lebensbedrohlichen Episode kommen. Daher ist ohne dauerhafte Behandlung mit einem Komplementinhibitor ein rezidivierender Verlauf für aHUS typisch. aHUS ist eine progressive Erkrankung, wobei Rezidive besonders in Bezug auf die Minderung der Nierenfunktion generell schwerwiegend und häufig unvorhersehbar sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Eine generelle kurative Therapie für aHUS ist nicht verfügbar. Supportiv können verschiedene, jedoch meist lediglich symptomatisch wirkende Maßnahmen ergriffen werden, wie eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation), um dem akuten Nierenversagen entgegenzuwirken, oder eine Erythrozyten-Transfusion, welche die hämolytische Anämie behandelt. Plasmapherese wird als nicht evidenzbasierte Therapie zwar zur Linderung von aHUS eingesetzt. Bei etwa 50 % der aHUS-Patienten wird jedoch keine vollständige Remission erreicht und die Patienten weisen häufig weiterhin ein terminales Nierenversagen und eine hohe Mortalitätsrate auf.

Durch die Verfügbarkeit von Eculizumab als Standardtherapie in Kombination mit supportiven Maßnahmen wurde die Prognose der aHUS-Patienten grundlegend und in hohem Maße verbessert. Unter Behandlung mit Eculizumab sind Mortalität und Nierenerkrankungen im Endstadium bei aHUS-Patienten deutlich gesunken. Durch die Halbwertszeit von Eculizumab von etwa 12,4 Tagen benötigen die Patienten jedoch häufige Infusionen, um die Inhibition des Komplementsystems zu gewährleisten. Diese zeitintensive Therapie führt zu einer hohen Belastung durch die Behandlung.

Die Halbwertszeit von Ravulizumab ist mit $51,8 \pm 16,2$ Tagen im Vergleich zu Eculizumab deutlich verlängert. Dadurch vervierfacht sich das Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen von zwei Wochen unter Eculizumab-Therapie auf acht Wochen bei einer Behandlung mit Ravulizumab. Abhängig vom jeweiligen Körpergewicht wird Eculizumab bei Kindern alle zwei bis drei Wochen angewendet, während bei der Behandlung mit Ravulizumab die Dosierungen lediglich im Abstand von vier oder acht Wochen benötigt werden. Durch die seltenere Infusionsgabe sind eine Senkung der behandlungsbedingten Belastung und dadurch eine erhöhte Therapieakzeptanz und Lebensqualität der Patienten zu erwarten. Zudem stellt die körperlsgewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab einen individualisierten Therapieansatz dar, der zu einer sofortigen, vollständigen and kontinuierlich stabilen Inhibition von C5 während der Behandlungsperiode führt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) ab einem Körpergewicht von 10 kg	210 – 703
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) ab einem Körpergewicht von 10 kg	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit aHUS	Zusatznutzen nicht belegt	95 – 317
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) ab einem Körpergewicht von 10 kg	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit aHUS	Zusatznutzen nicht belegt	116 – 387
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 600 mg ^c : 71.838,48 €
	Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	Kosten für Ultomiris® für 13 – 14 Behandlungen à 600 mg ^d : 133.414,32 € – 143.676,96 €
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 1.800 mg ^c : 123.151,68 €
	Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 2.014 mg ^d : 241.172,04 €
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 2.325 mg ^c : 159.070,92 €
	Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 2.593 mg ^d : 313.010,52 €
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 2.850 mg ^c : 194.990,16 €
	Körpergewicht: 40 kg bis < 60 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 2.957 mg ^d : 354.061,08 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom Körpergewicht: 60 kg bis < 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 3.150 mg ^c : 215.515,44 € Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 3.257 mg ^d : 389.980,32 €
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom Körpergewicht: ≥ 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 3.450 mg ^c : 236.040,72 € Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 3.557 mg ^d : 425.899,56 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2020) gelisteten Preise mit dem bis zum 31. Dezember 2020 ermäßigten Mehrwertsteuersatz von 16,00 %.</p> <p>c: Gemäß Produktinformation sollte die Behandlung mit Ultomiris bei aHUS über mindestens 6 Monate durchgeführt werden. Daher sind hier die Kosten für die Behandlung mit Ultomiris über die in der Produktinformation angegebene Mindestdauer von 6 Monaten dargestellt.</p> <p>d: Gemäß Produktinformation kann bei Patienten, bei denen nach Feststellung durch den behandelnden Arzt (oder gemäß der klinischen Indikation) ein höheres Risiko für ein TMA-Rezidiv besteht, eine Langzeitbehandlung erforderlich sein. Daher sind hier die durchschnittlichen Kosten der ersten 2 Jahre einer Langzeitbehandlung mit Ultomiris dargestellt.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen à 306 mg ^c : 145.599,66 € – 150.992,24 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Ecilizumab (Soliris [®])	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	Kosten für Soliris [®] für 26 – 27 Behandlungen à 600 mg ^c : 280.414,16 € – 291.199,32 €
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Ecilizumab (Soliris [®])	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg	Kosten für Soliris [®] für 26 – 27 Behandlungen à 889 mg ^c : 420.621,24 € – 431.406,40 €
A	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Ecilizumab (Soliris [®])	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom Körpergewicht: ≥ 40 kg	Kosten für Soliris [®] für 27 Behandlungen à 1.178 mg ^c : 571.613,48 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2020) gelisteten Preise mit dem bis zum 31. Dezember 2020 ermäßigten Mehrwertsteuersatz von 16,00 %.</p> <p>c: Gemäß Produktinformation ist die Behandlung mit Soliris als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert. Daher sind die durchschnittlichen Kosten der ersten 2 Jahre der lebenslangen Behandlung mit Soliris dargestellt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Patienten mit aHUS

Das empfohlene Dosierungsschema ist körperrgewichtabhängig und besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei erwachsenen Patienten müssen die Erhaltungsdosen 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.

Bei aHUS sollte die Behandlung mit Ravulizumab zur Beseitigung der Manifestationen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) über mindestens 6 Monate durchgeführt werden. Danach muss die Behandlungsdauer für jeden Patienten individuell festgesetzt werden. Bei Patienten, bei denen nach Feststellung durch den behandelnden Arzt (oder gemäß der klinischen Indikation) ein höheres Risiko für ein TMA-Rezidiv besteht, kann eine Langzeitbehandlung erforderlich sein.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten (> 65 Jahre alt)***

Bei Patienten mit aHUS 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.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

In klinischen Prüfungen bei aHUS waren Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung, einschließlich Dialyse-Patienten, eingeschlossen. In dieser Patientenpopulation ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

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.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit aHUS und einem Körpergewicht ≥ 40 kg werden gemäß den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene behandelt. Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg unterliegen körpergewichtsabhängig bemessenen Dosen und Dosierungsintervallen. Da die Daten zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg begrenzt sind, können für diese Patientengruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion. Ultomiris[®] muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Das Arzneimittel muss durch einen 0,2- μ m-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen. Ultomiris[®] muss vor der Verabreichung verdünnt und als intravenöse Infusion abhängig vom Körpergewicht verabreicht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Risikomanagement-Plan

Ein wichtiges identifiziertes Risiko ist eine Meningokokkeninfektion. Wichtige potenzielle Risiken umfassen schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach Absetzen von Ravulizumab, Immunität und schwerwiegende Infektionen. Zur Anwendung von Ravulizumab bei schwangeren und stillenden Frauen fehlen bislang noch Informationen.

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

Es gibt keine weiteren Studien, die Bedingungen der Zulassung oder spezifische Auflagen für Ultomiris® sind. Als zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz dienen das aHUS-Register (M11-001) und die Studie ALXN1210-aHUS-311.