

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ravulizumab (Ultomiris®)*

Alexion Pharma Germany GmbH

### **Modul 3 A**

*Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)*

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

Stand: 23.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	46
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 .....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	106

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über die Dosierungsfrequenz bzw. die Häufigkeit der Infusionsgabe pro Behandlungsjahr .....	29
Tabelle 3-2: Europaweite und länderspezifische Prävalenz des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) .....	30
Tabelle 3-3: Berechnung der Anzahl an aHUS-Patienten anhand des Anteils von STEC-HUS bzw. aHUS unter allen Formen der TMA in Deutschland .....	32
Tabelle 3-4: Weltweite und länderspezifische Inzidenz von aHUS .....	33
Tabelle 3-5: Berechnung der jährlichen Inzidenz von aHUS in der Schweiz anhand von Schifferli et al., 2010 (76) .....	36
Tabelle 3-6: Berechnung der jährlichen Inzidenz von aHUS in Deutschland anhand von Schönermarck et al., 2019 (35) .....	37
Tabelle 3-7: Berechnung der jährlichen Inzidenz von aHUS in Deutschland anhand der deutschen Kohorte des globalen aHUS-Registers (74) .....	38
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab. Die Berechnung ist außerdem in (85) dargestellt .....	40
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	42
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-14: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab .....	67
Tabelle 3-15: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Eculizumab .....	68
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	71
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	73
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient). Darstellung der Berechnung in (6) .....	74
Tabelle 3-21: Körpergewichtsbasierendes Dosierungsschema für Ravulizumab .....	85

Tabelle 3-22: Körpergewichts-basiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg.....	86
Tabelle 3-23: Infusionsrate.....	86
Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	96
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	96
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	103

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Zusammenhanges einer übermäßigen Aktivierung des Komplementsystems, der Schädigung des Endothelgewebes und den Prozessen der Koagulation, welcher zur Bildung von Mikrothromben führt (21).....	17
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA). .....	21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AChR	Acetylcholinrezeptor
ADAMTS13	<i>A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13</i>
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AQP4	Aquaporin-4
CFH, CFI, CFB	Komplementfaktor ( <i>Complement Factor</i> ) H, I, B
CFHR	Komplementfaktor-zugehöriges Protein ( <i>Complement Factor H-Related Protein</i> )
EEG	Elektroenzephalografie
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
EKG	Elektrokardiographie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ( <i>health-related quality of life</i> )
IU	International Unit
k.A.	Keine Angaben
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	Terminaler Membranangriffskomplex ( <i>Membrane Attack Complex</i> )
MCP	Membran-Kofaktor-Protein ( <i>Membrane Cofactor Protein</i> )
MRT	Magnetresonanztomographie
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
STEC-HUS	Durch Shigatoxin-bildende Bakterien ausgelöstes HUS (typisches HUS)
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie

TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UK	Vereinigtes Königreich ( <i>United Kingdom</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS) 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) (1).

Ravulizumab wird des Weiteren angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit (1):

- Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (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.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** für das vorliegende Anwendungsgebiet ist Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS, Frankreich). Eculizumab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit (2):

- Atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS)
- Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (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.

Eculizumab wird des Weiteren angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit (2):

- Refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten.
- Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen.

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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 (3). Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet aHUS 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 evidenzbasierte medikamentöse Behandlung im Anwendungsgebiet aHUS darstellt. Außerdem wird Eculizumab gemäß dem internationalen, wissenschaftlichen Konsens als Standardtherapie für die Behandlung von aHUS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen empfohlen (4-9). Gemäß dem aktuell laufenden Zulassungsverfahren ist Ravulizumab indiziert zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS).

### **Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung**

Gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des 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 (10):

- 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)***

Entsprechend des Anwendungsgebiets von Ravulizumab ist in Deutschland nur Eculizumab zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit

- paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und
- atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS)

zugelassen (1, 2).

#### ***Zu Kriterium b)***

Zur nichtmedikamentösen Behandlung von aHUS wurde historisch Plasmapherese eingesetzt. Der medizinische Nutzen der Plasmapherese bei aHUS-Patienten wurde jedoch nie evidenzbasiert nachgewiesen (5, 11, 12) 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 (13, 14). Daher ist diese

nichtmedikamentöse Behandlungsoption für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in Betracht zu ziehen.

#### **Zu Kriterium c)**

Bislang liegt innerhalb des erwarteten Anwendungsgebietes von Ravulizumab keine Nutzenbewertung einer Arzneimittelanwendung oder einer nichtmedikamentösen Behandlung durch den G-BA vor.

#### **Zu Kriterium d)**

Der klinische Nutzen von Eculizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (2, 14-16). Zur Behandlung von aHUS wird Eculizumab sowohl von deutschen und internationalen Experten (4, 5, 7-9, 17) als auch in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie für HUS im Kindesalter empfohlen (6). Für die Behandlung erwachsener Patienten mit aHUS liegt momentan keine Leitlinie vor, die Behandlung mit Eculizumab ist jedoch sowohl international als auch in Deutschland als Standardtherapie bei aHUS im Erwachsenenalter etabliert (18).

Da Eculizumab als Standardtherapie zur Behandlung von aHUS in der deutschen Versorgungslandschaft etabliert ist und die einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, wurde Eculizumab als zVT für Ravulizumab festgelegt.

*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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat stattgefunden (3).

### **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.*

Die Anwendungsgebiete von Ravulizumab und Eculizumab wurden den entsprechenden Produktinformationen entnommen (1, 2). 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 aHUS eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten durchgeführt. Die Suche nach Fachpublikationen wurde in der Datenbank PubMed durchgeführt. Für diese Suche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: *atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, atypical h(a)emolytic ur(a)emic syndrome, aHUS, Thrombotische Mikroangiopathie, thrombotic microangiopathy, TMA.*

### 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. European Medicines Agency. Ultomiris® EPAR Produktinformation, Stand: 15.07.2020.
2. European Medicines Agency. Soliris® EPAR Produktinformation, Stand: 01.07.2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-203: Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit Atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS). 2019.
4. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-47.
5. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest*. 2017;152(2):424-34.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. AWMF Online. 2016.
7. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-51.
8. Bommer M, Wolfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(19):327-34.
9. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2018.
11. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012(1543-0790 (Print)).
12. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-62.
13. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-59.

14. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015;87(5):1061-73.
15. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016;89(3):701-11.
16. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-81.
17. Haller H. Thrombotische Mikroangiopathie und Niere. *Der Nephrologe.* 2019;14(2):100-7.
18. Haas CS, Nitschke M, Menne J, Guthoff M, Gäckler A, Bruck H, et al. Charakterisierung von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) in Deutschland. *Der Nephrologe.* 2019.

## 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 sehr seltene Erkrankung atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) ist eine Komplement-vermittelte, thrombotische Mikroangiopathie (TMA), der eine chronisch unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems zugrunde liegt. aHUS ereignet sich unbehandelt, d.h. im natürlichen Krankheitsverlauf, in akuten, potenziell lebensbedrohlichen Episoden (1) und präsentiert sich klinisch mit der Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (Mangel an Erythrozyten), Thrombozytopenie (Mangel an Thrombozyten) und durch Mikrothromben hervorgerufene Schäden in lebenswichtigen Organen (2-4). aHUS manifestiert sich insbesondere in Form einer durch TMA bedingten schweren Nierenschädigung und einem daraus folgenden akuten Nierenversagen. Neben anderen sehr gut durchbluteten Organen stellen die Nieren hierbei in besonderem Maße einen Angriffspunkt für eine dauerhafte Schädigung durch das Komplementsystem dar, da die sehr kleinen Blutgefäße in den Glomeruli eine entsprechend große Endothel-Oberfläche besitzen und sie zudem stark durchblutet sind, um ihrer Aufgabe, der Filterung des Blutes, gerecht zu werden. Die Nieren besitzen eine spezifische Organdurchblutung von etwa 400 ml/min/100 g Gewebe. Das Myokard hingegen ist beispielsweise mit etwa 70 bis 80 ml/min/100 g Gewebe unter Ruhebedingungen deutlich weniger stark durchblutet (5). Bedingt durch die Einschränkung der Nierenfunktion reichern sich schädliche Harnbestandteile (Stoffwechselabfallprodukte wie Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin) im Blut an, was als Urämie bezeichnet wird.

#### Pathomechanismus

Die Grundlage der Pathophysiologie von aHUS ist die chronisch unkontrollierte Aktivierung des alternativen Wegs des Komplementsystems (6). Beim Komplementsystem handelt es sich um ein System von Plasma- sowie membrangebundenen Proteinen, welches im Körper als Teil der angeborenen Immunantwort Pathogene bekämpft. Als Auslöser für aHUS wurde bisher eine Kombination aus sowohl genetischen als auch erworbenen Merkmalen festgestellt. Bei 60 % bis 70 % der Patienten treten Mutationen in den Genen der aktivierenden und regulierenden Proteine des Komplementsystems auf (4, 7-9). Genmutationen, die mit aHUS assoziiert sind, betreffen u.a. die Komplementfaktoren CFH, CFB und CFI, den Komplementregulator MCP (Membran-Kofaktor-Protein, *Membrane Cofactor Protein*) und die *Complement Factor H-Related Proteins* CFHR-1 und -3 sowie das zentrale

### Komplementprotein C3 (10).

Mutierte Proteine im Komplementsystem erzeugen ihre negative Wirkung auf unterschiedliche Art und Weise. Durch die Genmutation werden die Regulatoren CFI, CFH und MCP entweder weniger oder gar nicht exprimiert bzw. ins Plasma sekretiert oder aber sie haben eine sog. *loss-of-function*, d.h. eine reduzierte Funktion, welche ihre Wirkung im Komplementsystem stark verringert. Die Komplementfaktoren CFB und C3 wirken beide als Aktivatoren und zeigen bei aHUS-assoziiierter Mutation eine *gain-of-function*, d.h. eine erhöhte Aktivität dieser Proteine (10, 11). Somit bewirken diese Regulatoren und Aktivatoren mit ihren durch Genmutation veränderten Eigenschaften eine übermäßige und unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems. Die Kaskade des Komplementsystems endet mit der Bildung eines transmembranen Proteinkomplexes, dem terminalen Membranangriffskomplex (*Membrane Attack Complex*, MAC), welcher zu einer Perforation der Zellwand von pathogenen Zellen führt. Bedingt durch die unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems wird bei aHUS eine anhaltende Schädigung des gesunden mikrovaskulären Endothels bis hin zum Zelltod und somit die klinische Manifestation in Form einer thrombotischen Mikroangiopathie bewirkt. Bei gesunden Menschen sind Endothelzellen mithilfe unterschiedlicher membrangebundener und insbesondere löslicher Komplement-inhibierender Proteine vor einem ungewollten Angriff durch das Komplementsystem geschützt (12). Beim aHUS funktionieren diese Schutzmechanismen aufgrund der genetisch bedingten Fehlfunktion bzw. Minderproduktion der Komplementregulatorischen Proteine (z. B. CFH, CFI oder MCP) bzw. ebenso genetisch bedingter Überfunktion einiger aktivierender Komplementkomponenten (z.B. C3, CFB) nicht.

Aufgrund der unterschiedlich hohen, genetisch bedingten Prädisposition kommt es bei vielen Patienten erst im Erwachsenenalter zu einer Manifestation des aHUS. Unter normalen Bedingungen ist das Komplementsystem aufgrund seiner redundanten Mechanismen in der Lage die fehlerhaften Komplementfaktoren regulatorisch auszugleichen, sodass Genmutationen zunächst asymptomatisch toleriert werden (1). Wenn allerdings ein zusätzlicher Faktor stark aktivierend auf das Komplementsystem wirkt (*complement amplifying condition*), wird das aHUS klinisch manifest. Zu diesen potenziellen Auslösern gehören bakterielle oder virale Infektionen, bestimmte Medikamente (z. B. Chemotherapeutika oder Calcineurin-Inhibitoren), Organtransplantation, Traumata, operative Eingriffe, chronische und/oder entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, starker Bluthochdruck oder eine Schwangerschaft. Bei bis zu 70 % der aHUS-Patienten wird mindestens einer dieser Faktoren für die erstmalige Manifestation der Erkrankung verantwortlich gemacht (8, 9, 13, 14). Bei den übrigen ca. 30 % der aHUS-Fälle reichen vermutlich sehr schwache, subklinische Auslöser, um die klinische Manifestation der Erkrankung hervorzurufen (15). Bei aHUS kommt es also durch das oben genannte Zusammenspiel der Prädisposition und der auslösenden Faktoren zu einer exzessiven Aktivierungsreaktion, welche das Komplementsystem oft dauerhaft aus dem Gleichgewicht geraten lässt. Dieses wird als „*multiple hit*“-Theorie diskutiert, nach welcher bei betroffenen Patienten eine genetische Prädisposition in Kombination mit einem oder mehreren auslösenden zusätzlichen Faktoren der Erkrankung vorliegt (16).

Es wird vermutet, dass bei idiopathischen Formen der Erkrankung eine Genmutation bisher unentdeckt sowie weitere mögliche Auslöser noch unerkannt sind, aHUS aber auch hier dem eben genannten pathophysiologischen Mechanismus folgt (17). Ausschließlich erworbene Formen des aHUS sind sehr selten und beruhen unter anderem auf der Bildung von Autoantikörpern gegen CFH (6 % bis 10 % aller aHUS-Patienten) (4, 18, 19). Pathophysiologisch verläuft das aHUS aber auch in diesem Fall wie oben beschrieben, da ein Angriff von Autoantikörpern gegen CFH zu einer deutlichen Verringerung dessen regulatorischer Wirkung im Komplementsystem führt.

Zwischen den Komponenten des Komplementsystems und den Prozessen der Koagulation bestehen ein enger Zusammenhang sowie diverse vernetzte Interaktionen, welche in Abbildung 3-1 schematisch dargestellt sind. Das Komplementsystem fördert die Aktivierung und besonders die Thrombin-vermittelte Aggregation der Thrombozyten und bewirkt zudem die Rekrutierung von Gerinnungsfaktoren und Zytokinen, welche in die Koagulation involviert sind (20, 21). Somit wird die Entstehung der für das aHUS klinisch charakteristischen und histologisch nachweisbaren Mikrothromben stark gefördert, welche sich vor allem in Form einer durch den Verschluss kleiner Blutgefäße bedingten schweren Nierenschädigung manifestieren.

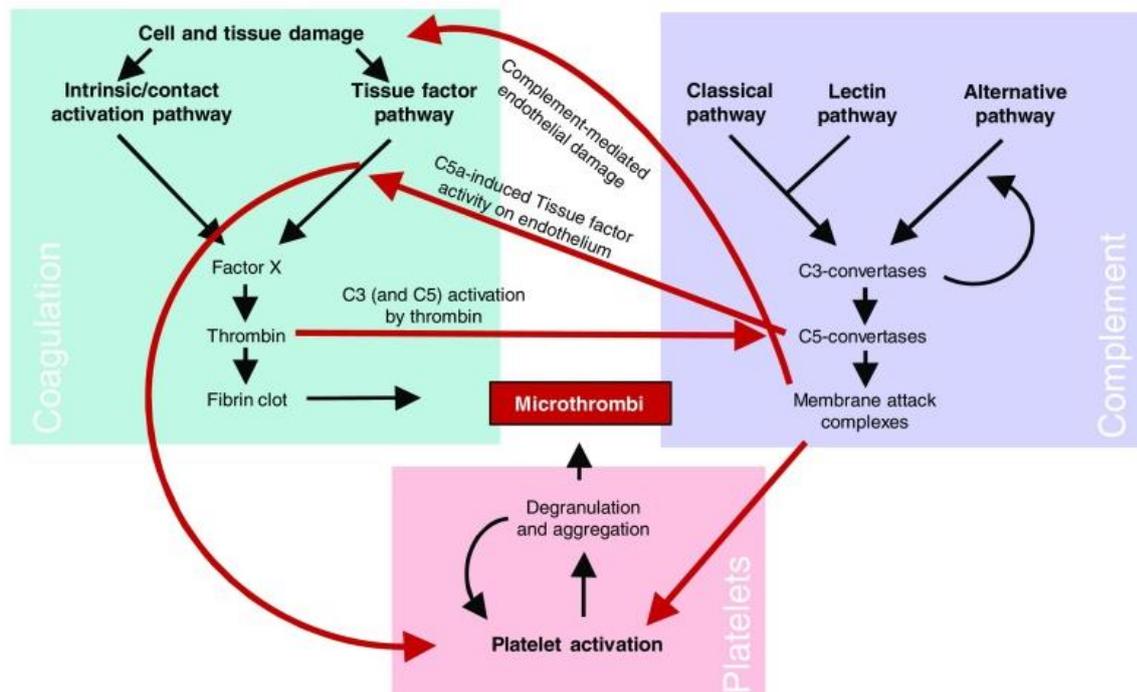


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Zusammenhanges einer übermäßigen Aktivierung des Komplementsystems, der Schädigung des Endothelgewebes und den Prozessen der Koagulation, welcher zur Bildung von Mikrothromben führt (21).

Bedingt durch die Einschränkung der Nierenfunktion reichern sich schädliche Harnbestandteile (Stoffwechselabfallprodukte wie Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin) im

Blut an, was generell als Urämie bezeichnet wird. Durch eine unzureichende Ausscheidung der Stoffwechselabfallprodukte durch die Nieren und der somit stark verringerten Reinigung des Blutes kommt es zu einer Vergiftung des Blutes. Des Weiteren tritt bei aHUS eine Coombs-negative hämolytische Anämie auf. Erythrozyten werden durch intravaskuläre Thromben in kleinen Blutgefäßen mechanisch zerstört, was eine vermehrte Freisetzung von Hämoglobin, eine daraus folgende starke Reduktion des Haptoglobins sowie eine Freisetzung der normalerweise intrazellulär lokalisierten LDH zur Folge hat (4). Die mechanisch zerstörten Erythrozyten werden im Folgenden als Fragmentozyten oder Schistozysten bezeichnet. aHUS ist außerdem durch eine verminderte Anzahl von Thrombozyten unterhalb von 150.000 Zellen/ $\mu$ L Blut (Thrombozytopenie) gekennzeichnet. Die Thrombozytenzahl wird durch die Entstehung von plättchenreichen Thromben reduziert (sog. Verbrauchsthrombozytopenie) (21).

### **Symptomatik und Krankheitslast**

aHUS tritt in allen Altersgruppen, d.h. sowohl bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) als auch bei Erwachsenen auf (7, 13). Das mediane Erkrankungsalter bei Erstmanifestation wurde je nach Studie bei Kindern mit 3 bis 5 Jahren und bei Erwachsenen mit 31 bis 49 Jahren ermittelt und liegt über alle aHUS-Patienten betrachtet bei 19 bis 31 Jahren (13, 14, 22). Bei Kindern ist die geschlechtliche Verteilung der Betroffenen mit einem Verhältnis von Jungen zu Mädchen von 1,3:1 etwa gleichmäßig. Bei den Erwachsenen hingegen sind mehr Frauen betroffen (Verhältnis von 1:2), was möglicherweise darin begründet ist, dass eine Schwangerschaft einen häufigen Auslöser für aHUS darstellt (7, 13). Es wird vermutet, dass das Alter bei Erstmanifestation sowie der klinische Verlauf der Erkrankung neben dem Auftreten des erworbenen Auslösers auch von der Art des mutierten Komplementfaktors abhängig sind. Es sind jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Korrelation und die Kausalität von genetischer Prädisposition und pathologischer Manifestation in der Literatur zu finden (8, 13, 23).

Die Erkrankung aHUS tritt weltweit auf und ist nicht auf bestimmte Regionen oder Ethnizitäten beschränkt. Des Weiteren haben bei aHUS-Patienten weder das Geschlecht noch die Rasse bzw. Ethnizität oder der potenzielle erworbene Auslöser der Erkrankung einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer terminalen Niereninsuffizienz (13).

### **Prognose und Mortalität**

aHUS ist mit einer hohen Belastung der Patienten und ohne Behandlung mit einem Komplementinhibitor mit einer generell betrachteten schlechten Prognose verbunden (24). Unbehandelt, d.h. im natürlichen Krankheitsverlauf, entwickeln bis zu 70 % der aHUS-Patienten eine Nierenerkrankung im Endstadium oder versterben (1, 2, 9). Des Weiteren wurde von der Organisation „aHUS Alliance“ 2016 festgestellt, dass weltweit 68 % der aHUS-Patienten zu Beginn der Erkrankung eine Dialyse benötigten oder kontinuierlich dialysepflichtig waren (25). In einer französischen Kohorte wiesen Kinder mit 6,7 % im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit 0,8 % eine deutlich höhere Mortalitätsrate im ersten Jahr nach Diagnose auf (7). Insgesamt wurden während der akuten Phase Mortalitätsraten von 15 % bis 25 % berichtet (1, 26). aHUS-Patienten mit Erstdiagnose im Erwachsenenalter

(46 %) zeigen gegenüber Kindern (16 %) wiederum ein deutlich höheres Risiko für eine terminale Nierenerkrankung bereits nach der ersten Krankheitsepisode (7, 13). Ohne Behandlung sind aHUS-Patienten somit einem hohen Sterberisiko und einem hohen Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz sowie einer dauerhaften Dialysepflicht ausgesetzt.

Aufgrund der genetischen Veranlagung des aHUS kann es 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 (*complement amplifying condition*), zu einer akuten, potenziell lebensbedrohlichen Episode kommen (1). Ohne dauerhafte Behandlung mit einem Komplementinhibitor ist ein rezidivierender Verlauf für aHUS typisch. Die Häufigkeit eines Rezidivs beträgt dabei im ersten Jahr nach Diagnose etwa 30 % (7). aHUS ist eine progressive Erkrankung, wobei Rezidive bei aHUS besonders in Bezug auf die Minderung der Nierenfunktion generell schwerwiegend und häufig unvorhersehbar sind.

### ***Renale Manifestationen***

Die Bildung von Mikrothromben in der Mikrozirkulation gut durchbluteter Organe führt bei aHUS typischerweise zu einer ausgeprägten Nierenbeteiligung, die sich als ein akutes Nierenversagen manifestiert. Bei mehr als 50 % der Patienten führt eine Nierenschädigung zum terminalen Nierenversagen (26, 27). Besonders während der akuten Phase der Erkrankung verschlechtert sich üblicherweise die Nierenfunktion bis hin zu einer chronischen Niereninsuffizienz. Viele aHUS-Patienten benötigen daher im Verlauf der Erkrankung chronische Dialyse oder eine Nierentransplantation (9). Anhand der Analyse des globalen aHUS-Registers zeigte sich bei 59,5 % der aHUS-Patienten eine Dialyse-Vorgeschichte und bei 19,6 % wurde von einer bereits erfolgten Nierentransplantation berichtet (22).

### ***Extrarenale Manifestationen***

Zunächst manifestiert sich das aHUS mit unspezifischen Symptomen wie Fatigue, Lethargie, Verwirrtheit, Reizbarkeit und abdominellen Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen. Klinische Symptome wie Fatigue werden zusammen mit den Folgen der akuten Niereninsuffizienz u.a. durch die kontinuierliche Zerstörung der Erythrozyten bei chronischer hämolytischer Anämie und der damit verbundenen Unterversorgung des Blutes mit Sauerstoff hervorgerufen. Des Weiteren wurden Symptome wie Abgeschlagenheit, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Blässe und Benommenheit bis hin zu Ohnmacht beschrieben. Bluthochdruck (arterielle Hypertonie) ist ein weiteres häufiges Symptom, welches Kopfschmerz sowie krampfartige Anfälle verursachen kann (9). Arterielle Hypertonie stellt zudem einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle und eine periphere Arterienkrankung dar (28).

Neben den Nieren können sich Mikrothromben auch in anderen Organen bilden und zu deren Schädigung oder Versagen führen. Extrarenale Organbeteiligungen treten jeweils bei bis zu 48 % der aHUS-Patienten auf und umfassen den Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, erhöhte Leberenzymwerte, Pankreatitis oder Kolitis), die Lunge (intraalveoläre Blutungen oder Lungenödeme), Erkrankungen des Herzens (Perikarditis oder Kardiomyopathie) oder

neurologische Auffälligkeiten (4, 7, 8, 13, 14, 29). Ebenso kann es zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall kommen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Aufgrund der genetischen Grundlage der Erkrankung aHUS kann es abhängig von der Exposition zu einem auslösenden zusätzlichen Faktor und ohne komplementinhibierende Medikation jederzeit zu einer akuten und potenziell lebensbedrohlichen Episode kommen (1). Rezidive können aufgrund des progressiven Charakters von aHUS den Gesundheitszustand der Patienten massiv verschlechtern. Patienten stehen unter einem akuten und langzeitigen Risiko für lebensbedrohliche und destruktive (besonders der Nieren) Konsequenzen der Komplement-vermittelten TMA. Die Lebensqualität von aHUS-Patienten wurde als deutlich beeinträchtigt eingestuft (30). Laut einer US-Studie wurden aHUS-Patienten zudem während einer akuten Episode im Median 22 Tage hospitalisiert (31).

aHUS hat 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.

### **Diagnose**

Bei aHUS handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, welche im Rahmen der Differentialdiagnose klar von den beiden anderen Formen einer TMA, dem durch Shigatoxin-bildende Bakterien ausgelösten HUS (STEC-HUS oder typisches HUS) und der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP), abgegrenzt werden muss (6, 32). Abbildung 3-2 stellt den grundsätzlichen Ablauf der Diagnose aHUS dar.

### ***Laborchemische Parameter zur Bestätigung einer TMA***

Zur Bestätigung einer TMA im Allgemeinen sowie der Kontrolle des entsprechenden Krankheitsverlaufes werden folgende Parameter laborchemisch bestimmt und deren Werte kontinuierlich überwacht (9, 29):

- Anzahl der Thrombozyten,
- Konzentration an Laktatdehydrogenase (LDH),
- Konzentration an Hämoglobin,
- Konzentration an Serumkreatinin.

Eine verringerte Anzahl von Blutplättchen liefert hierbei einen direkten Nachweis einer Thrombozytopenie. Das Enzym LDH wird durch die als Hämolyse bezeichnete Zerstörung der Erythrozyten freigesetzt und liefert demnach eine erhöhte Konzentration an LDH während einer TMA. Zusammen mit einer reduzierten Konzentration an Hämoglobin vermittelt dies einen Anhaltspunkt für die vorhandene Menge an intakten roten Blutzellen bzw. der Schwere der hämolytischen Anämie. Der Serumkreatininspiegel gibt schließlich Aufschluss über die gegenwärtige Filtrationsleistung der Nieren.

### Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)



### Pathophysiologische Ursachen der TMA



Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA). Für eine Einteilung in die verschiedenen Formen der TMA sind für TTP und STEC-HUS entsprechende Laboruntersuchungen notwendig. aHUS verbleibt als Ausschlussdiagnose. Quelle: Eigene Darstellung nach Haller (6).

#### ***Ausschluss eines durch Shigatoxin-bildende Bakterien ausgelösten HUS (STEC-HUS)***

Das typische oder durch Shigatoxin-bildende Bakterien ausgelöste HUS (STEC-HUS), welches vor allem durch enterohämorrhagische E. coli (EHEC), Shigellen oder Salmonellen verursacht wird, löst blutige Diarrhoe aus. Bei dieser Form des HUS schädigen freigesetzte bakterielle Toxine das Endothelgewebe der Blutgefäßinnenwände (33). STEC-HUS ist in Deutschland eine meldepflichtige Erkrankung. Laborchemisch wird eine entsprechende Infektion anhand einer Koprokultur (mikrobieller Abstrich einer Stuhlprobe), molekularbiologischem Toxinnachweis sowie Serologie festgestellt (9). STEC-HUS ist somit eindeutig von aHUS abgegrenzt und eigenständig diagnostisch identifizierbar.

#### ***Ausschluss einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP)***

Bei klinischer Präsentation eines Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) und Nierenbeteiligung muss ebenfalls eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) ausgeschlossen werden. Diese Erkrankung zeichnet sich durch eine reduzierte Aktivität des Enzymes ADAMTS13 (*A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13*) aus. Liegt die Aktivität dieser Protease im Serum bei unterhalb von 10 % im Vergleich zum durchschnittlichen gesunden Menschen, so liegt eine TTP vor (9). Somit wird auch diese Erkrankung laborchemisch eindeutig von aHUS abgegrenzt.

### ***Seltene, pädiatrische Formen des HUS***

#### *Pneumokokken-assoziiertes HUS*

Selten, aber besonders bedeutsam bei Säuglingen und Kleinkindern ist das Pneumokokken-assoziierte HUS. Dieses wird durch eine Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* ausgelöst und entsteht i.d.R. im Rahmen einer schweren Infektion des respiratorischen Traktes, meist als Pneumonie oder auch als Meningitis und/oder Bakteriämie. Bei dieser Form des HUS fällt der direkte Coombs-Test im Gegensatz zu anderen HUS-Erkrankungen positiv aus und ist zusammen mit einem Laborbefund für eine entsprechende infektiöse Bakterienkultur und Serologie gegenüber der Diagnose aHUS definiert abgegrenzt (9, 34).

#### *Cobalamin C-assoziiertes HUS*

Des Weiteren entwickelt etwa ein Viertel der pädiatrischen Patienten mit einem genetisch bedingten Cobalamin C-Mangel ein HUS, was als Cobalamin C-assoziiertes HUS bezeichnet wird (9, 34). Diese Patienten haben eine reduzierte Aktivität der Enzyme Methylmalonyl-CoA-Mutase und Methioninsynthase, was zu einer Methylmalonazidämie und Homocystinämie führt und nicht Komplement-vermittelt ist. Patienten mit einem Cobalamin C-assoziierten HUS manifestieren sich in über 50 % der Fälle in den ersten Lebensmonaten. Die Stoffwechsell Diagnostik zeigt deutlich erhöhte Werte für Homozystein und erniedrigte Werte für Methionin im Blut sowie eine Homozysteinurie und Methylmalonazidurie. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch den Mutationsnachweis (9, 34).

#### ***Sicherung der Diagnose aHUS***

Sind bei einem Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie keine verringerte ADAMTS13-Aktivität sowie ein negativer Befund für eine Infektion mit den für STEC-HUS oder Pneumokokken-assoziierten HUS entsprechenden Bakterien vorhanden, liegt die Diagnose atypisches HUS (aHUS) vor (18, 32). Ein nicht-infektiöser Laborbefund ist obligatorisch, da es auch bei etwa einem Drittel der pädiatrischen aHUS-Patienten anfänglich zu einer Diarrhoe bzw. einer Gastroenteritis kommt. Bei einer, wie oben beschrieben, veränderten Stoffwechsell Diagnostik muss die Verdachtsdiagnose Cobalamin C-assoziiertes HUS verfolgt werden (9).

Besonders prädestiniert für STEC-HUS ist die Altersgruppe der 2- bis 5-jährigen Kinder. Bei Erwachsenen hingegen ist aHUS deutlich häufiger als STEC-HUS (4, 35). Während STEC-HUS in der Regel nur in einer einzigen Episode verläuft, ist aHUS zudem durch einen schubweise auftretenden, rezidivierenden Verlauf charakterisiert.

Des Weiteren wird ergänzend zur Diagnose im Rahmen einer Anamnese das Vorhandensein von aHUS-Erkrankungen oder Nierenleiden im familiären Umfeld abgeklärt. Allerdings haben nur etwa 20 % bis 30 % der aHUS-Patienten eine positive Familienanamnese (34). Daher kann eine Familienanamnese die Diagnose aHUS zwar unterstützen, aber nicht ausschließen.

#### *Allgemein für HUS-charakteristische Merkmale*

Neben der akuten Einschränkung der Nierenfunktion gehören zu den Diagnosekriterien des

HUS eine hämolytische Anämie und Thrombozytopenie. Charakteristisch für das HUS im Allgemeinen sind laborchemisch daher das Vorliegen von Fragmentozyten im peripheren Blutausschuss, erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase (LDH) und Bilirubin, erniedrigtes Haptoglobin sowie ein negativer direkter Coombs-Test. Akutes Nierenversagen äußert sich laborchemisch mit einer Erhöhung von Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff sowie mit sekundären Störungen des Säure-Base-Haushaltes und der Elektrolyte. In manchen Fällen wird zur Sicherung der Diagnose HUS eine Nierenbiopsie durchgeführt (9, 29).

Vor der Manifestation von nephrologischen Symptomen kann die Diagnose HUS anhand von unspezifischen Merkmalen, wie durch die Ansammlung von Körperflüssigkeit verursachte Ödeme, der Anwesenheit von Blut im Urin (Hämaturie), stark erhöhten Proteinwerten im Urin (Proteinurie), reduzierten Albuminwerten im Serum (Hypalbuminämie) sowie extrarenalen Anzeichen wie deutlich erhöhten Blutdruck (arterielle Hypertonie) erkannt werden. Bei neurologischen Auffälligkeiten in Form von beispielsweise Verwirrtheit oder Krampfanfällen sollte die Diagnostik zudem durch ein EEG und cerebrale radiologische Untersuchungen (MRT) unterstützt werden. Eine kardiale Beteiligung wird mit Hilfe von Echokardiographie, EKG sowie der Bestimmung der Herzenzyme abgeklärt (9, 29).

#### *Komplement- und Mutationsdiagnostik bei aHUS*

Nach der Erstdiagnose aHUS wird häufig eine Komplementdiagnostik durchgeführt, welche die Faktoren C3, C4, CFB, CFI, CFH, die Expression von MCP auf Leukozyten sowie die Bestimmung des löslichen C5b-9 Komplexes (Vorstufe des MAC) beinhaltet. Bei etwa 30 % bis 40 % der Patienten lässt sich beispielsweise eine verringerte Konzentration an Komplementfaktor C3 finden, wobei normale Serumspiegel der Komplementfaktoren die Diagnose aHUS nicht ausschließen (34). Die Analyse in Bezug auf Genmutationen der Komplementfaktoren sowie gegen Komplementfaktoren gerichtete Autoantikörper ist komplex und sehr zeitaufwendig. Zudem wird klinisch nur auf die häufigsten Prädispositionen (CFB, CFI, CFH, MCP, C3, CFHR-1 und -3; für Autoantikörper jedoch nur CFB, CFI, CFH) getestet, sodass vermutlich eine unbestimmte Anzahl an Genmutationen sowie spezifischen Autoantikörpern unentdeckt bleibt (9, 17, 34). Die Bestätigung von Genmutationen oder Autoantikörpern, welche die Faktoren des Komplementsystems betreffen, ist für die Diagnose aHUS nicht zwingend erforderlich. Sie sichert jedoch die Diagnose in Bezug auf eine Komplement-vermittelte TMA vollends ab. Bei Hinweisen auf ein Cobalamin C-assoziiertes HUS werden zusätzlich zur Stoffwechselfeldiagnostik entsprechende eindeutige Befunde in der weiterführenden Mutationsdiagnostik erbracht.

#### **Identifikation der Zielpopulation**

Gemäß dem in der Produktinformation angegebenen Anwendungsgebiet wird Ravulizumab (Ultomiris®) 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 (36).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

#### Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung aHUS

##### *Kurative Therapie*

Eine generelle kurative Therapie für aHUS ist nicht verfügbar. Für Patienten mit einer Genmutation der Komplementfaktoren CFH oder CFI kann jedoch eine Lebertransplantation oder, abhängig vom Funktionszustand der Niere, eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. CFH und CFI werden hauptsächlich in der Leber produziert, sodass eine Lebertransplantation den Mangel an diesen Komplementfaktoren beheben und somit Rezidive des aHUS verhindern kann (37, 38).

Die Evidenz einer Leber- bzw. einer kombinierten Nieren- und Lebertransplantation stützt sich auf wenige erfolgreiche Einzelfallstudien. Allerdings wurden ebenso Einzelfälle berichtet, bei welchen eine solche Therapie zu einem fatalen Ausgang geführt hat (39-41). Des Weiteren gehen Organtransplantationen im Allgemeinen mit einem sehr hohen Risiko potenzieller Komplikationen einher. Nach einer Lebertransplantation ist zudem das immunvermittelte Wiederauftreten von aHUS, insbesondere durch die Entwicklung von anti-CFH-Antikörpern, möglich (42). Aus den genannten Gründen soll eine Leber- bzw. eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation nur im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf die Therapie mit einem Komplementinhibitor wie Eculizumab berücksichtigt werden (39, 41).

##### *Supportive Therapiemöglichkeiten*

Die Therapie von aHUS in der akuten Phase zielt vorrangig auf die Behandlung des akuten Nierenversagens ab (43). Supportiv können hier verschiedene Maßnahmen ergriffen werden, welche jedoch nur die Symptome und nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie beeinflussen. Ein adäquates Flüssigkeitsmanagement sowie eine Kontrolle des Elektrolythaushalts und des Blutdrucks (z. B. Medikation mit Angiotensin II Blockern) werden durchgeführt. Zentrale Bestandteile der supportiven Behandlung von aHUS sind eine Nierenersatztherapie, d.h. Dialyse und im fortgeschrittenen Stadium eine Nierentransplantation (9). Unterstützen kann weiterhin die Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten, welche in manchen Fällen von einer Erythropoetin-Therapie (Anregung der Blutbildung) begleitet wird (29). Die hämolytische Anämie wird durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten behandelt und stellt in der akuten Situation die Versorgung des Patienten mit roten Blutzellen sicher. Selten erscheint die Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates notwendig. Beim Nachweis von gegen Komplementfaktoren

gerichteten Autoantikörpern kann zudem eine immunsuppressive Therapie eingesetzt werden. Eine antithrombotische Behandlung ist nicht indiziert (9, 34).

Unter Behandlung mit den beschriebenen supportiven Therapieformen wird die Ursache der thrombotischen Mikroangiopathie jedoch nicht adressiert. Daher kommt es bei Behandlung mit rein supportiven Maßnahmen weiterhin zu einer drastischen Verschlechterung der Nierenfunktion und es resultiert eine hohe Mortalitätsrate von aHUS-Patienten (7, 44).

### ***Kausale Therapie***

Plasmapherese (Plasmaaustausch bzw. Plasmainfusion) wird als nicht evidenzbasierte Therapie zur Linderung von aHUS eingesetzt. Darunter wird jedoch bei etwa 50 % der aHUS-Patienten keine vollständige oder nur eine teilweise Remission erreicht und die Patienten weisen häufig ein terminales Nierenversagen sowie weiterhin eine hohe Mortalitätsrate auf (8, 29, 34, 45). Plasmapherese ersetzt lediglich temporär je nach Art der Genmutation den Mangel bzw. den Überschuss an Komplementfaktoren in der Blutbahn, sodass die unkontrollierte Aktivierungsreaktion des Komplementsystems bei einigen Patienten zeitweise verringert werden kann. Der allgemeine Nutzen dieses Therapieansatzes ist umstritten und es gibt keine dauerhafte Verbesserung der Prognose (34). Zudem wurden in einer Studie in Europa und Nordamerika bei 31 % der untersuchten Kinder mit aHUS unter Plasmapherese-Therapie Venenkatheter-assoziierte Komplikationen festgestellt (46).

Durch die Entwicklung des C5-Komplementinhibitors Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS, Frankreich) konnte die hohe Krankheitslast der aHUS-Patienten drastisch reduziert werden. Bei Eculizumab handelt es sich um einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper (47). Eculizumab bindet spezifisch an den Komplementfaktor C5 und inhibiert so die Spaltung von C5 in C5a und C5b, wodurch die Freisetzung des inflammatorischen Anaphylatoxins C5a sowie die C5b-abhängige Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC) blockiert werden. Die unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems sowie die beim aHUS Komplement-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie werden somit verhindert.

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 (29, 44, 48). Laut Konsens internationaler klinischer Experten ist die Plasmapherese zur Behandlung von aHUS nur indiziert, sofern ein Komplementinhibitor nicht unmittelbar verfügbar ist (34, 49).

Da aHUS bedingt durch die genetische Prädisposition chronisch sowie in rezidivierenden akuten Phasen auftritt, ist eine Dauertherapie mit Eculizumab empfohlen. Die Unterbrechung der Eculizumab-Therapie kann zu erneuten TMA-Manifestationen mit potenziell schweren Begleiterscheinungen und der Schädigung weiterer Organe führen (50, 51). In klinischen Studien mit aHUS-Patienten, welche durch eine lange Krankheitsdauer und chronische Niereninsuffizienz charakterisiert waren, verbesserte sich durch die Behandlung mit Eculizumab die Lebensqualität signifikant and langfristig (52, 53). Zudem wurde die

gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) von aHUS-Patienten unter Eculizumab-Therapie als deutlich verbessert eingestuft (30, 54).

### ***Limitationen von Eculizumab***

Eculizumab wird intravenös verabreicht. Durch die Halbwertszeit des Wirkstoffes von etwa 12,4 Tagen benötigen Patienten häufige Infusionen, um die wirksame und anhaltende Inhibition des Komplementsystems zu gewährleisten (47). Das komplexe Dosierungsschema besteht aus einer Induktions- und einer Erhaltungsphase. Bei Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg ist eine vierwöchige Induktionsphase, bei Patienten zwischen < 40 kg und 20 kg eine dreiwöchige Induktionsphase und bei Patienten unterhalb von 20 kg Körpergewicht eine zweiwöchige Induktionsphase mit jeweils wöchentlichem Infusionsintervall vorgesehen. Die Erhaltungsphase beinhaltet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Körpergewicht von 10 kg ein zweiwöchiges Infusionsintervall bzw. bei Kindern unterhalb von 10 kg Körpergewicht ein dreiwöchiges Infusionsintervall. Diese zeitintensive Therapie führt zu einer hohen Belastung durch die Behandlung für Patienten und deren Pflegeverantwortliche (47).

Ab einem Körpergewicht von 40 kg erfolgt die Dosierung von Eculizumab zudem unabhängig vom Körpergewicht der Patienten (47). In den klinischen Phase 3-Studien C10-003 (pädiatrische aHUS-Patienten) und C10-004 (erwachsene aHUS-Patienten) wurden für Patienten unter Behandlung mit Eculizumab in Bezug auf die therapeutische Schwellenkonzentration in einigen Fällen zu niedrige bzw. gerade noch die Schwellenkonzentration erreichende, aber bei pädiatrischen Patienten teilweise auch höhere Wirkstoffkonzentrationen im Rahmen der interindividuellen Variabilität im Serum ermittelt (52, 53). In anderen Studien konnte zudem für Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) gezeigt werden, dass die Konzentration an freiem Komplement C5 unter Behandlung mit Eculizumab aufgrund von individuellen Unterschieden und Schwankungen den therapeutischen Schwellenwert von 0,5 µg/mL freiem C5 über den Dosierungszeitraum hinweg teilweise überschreitet, was bei einer Therapie mit Ravulizumab nicht der Fall war (55). PNH resultiert wie aHUS aus einem Komplement-vermittelten pathophysiologischen Mechanismus. Die empfohlenen Infusionsintervalle sowie die Dosierung berücksichtigen nicht mögliche Unterschiede zwischen den Patienten. Es wurden jedoch eine hohe Heterogenität der Pharmakodynamik von Eculizumab und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei bestimmten Patientenparametern, z.B. Übergewicht, berichtet. Bei schweren Patienten konnten mitunter mit der empfohlenen Dosierung, die unabhängig vom Körpergewicht erfolgt, keine ausreichenden Eculizumab-Konzentrationen und damit keine vollständige Komplementinhibition erreicht werden (56). Somit kann das Körpergewicht Einfluss auf die klinische Wirksamkeit von Eculizumab haben. Hieraus resultiert für einige aHUS-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine TMA trotz einer Behandlung mit Eculizumab.

Aufgrund des chronischen Verlaufs von aHUS ist eine langfristige Behandlung über mindestens einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten empfohlen (29, 49, 54). Durch die damit verbundenen häufigen Infusionen ergibt sich für die Patienten jedoch eine große

behandlungsbedingte Belastung. Dies äußert sich in einer signifikanten Beeinflussung alltäglicher Aktivitäten im Leben der Patienten. 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. Zudem sind private Aktivitäten, wie z. B. Reisen, deutlich eingeschränkt. Aus diesem Grund könnten Patienten Infusionen verpassen und auch eine Ablehnung der Behandlung aufgrund der häufigen Dosisverabreichung ist denkbar. Für Patienten, die sich einer Infusionsbehandlung 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 (57).

Zur Gabe einer Infusion wird beim Patienten ein Venenkatheter angelegt. Bei häufigen Infusionen kann ein Portkatheter notwendig sein. Ein Portkatheter ermöglicht einen dauerhaften venösen Zugang und verhindert das wiederholte Anstechen einer Vene, verringert dadurch Entzündungen in diesem Bereich und stellt sicher, dass die Infusionsflüssigkeit nicht ins umliegende Gewebe gelangt. Katheter im Allgemeinen bergen aber auch das Risiko für verschiedenartige Komplikationen. Als schwerwiegend einzustufen sind hierbei das Risiko für eine Embolie oder Thrombose sowie einer Blutvergiftung (Infektion in der Blutbahn durch den Port). Des Weiteren treten lokale Infektionen oder Phlebitiden (Venenentzündungen) auf. Besonders beim Portkatheter kann es zu einer unbeabsichtigten Entfernung bzw. Fehllage oder zu einem Defekt des Zugangs kommen (58, 59).

Mit Infusionen im Allgemeinen verbundene Komplikationen sind des Weiteren ein Ungleichgewicht des Säure-Base-Haushalts, eine Blutdrucksteigerung bzw. gesteigerte Belastung des Herzens, bedingt durch eine vergrößerte Flüssigkeitsmenge im Körper nach Infusion oder die Bildung von Ödemen (Wasserablagerungen im Gewebe) (58). Häufige Infusionen stellen daher eine Belastung des Patienten durch verringerte Flexibilität im Alltag sowie mit Infusionen assoziierte Komplikationen und Probleme dar, welche die Adhärenz (*patient compliance*) und die Lebensqualität trotz guter Wirksamkeit der Therapie negativ beeinflussen können.

Aufgrund dieser Umstände besteht in der Behandlung von aHUS immer noch ein erheblicher medizinischer bzw. therapeutischer Bedarf, welcher vor allem durch die hohe Belastung durch die Therapie sowie mögliche individuelle Wirksamkeitsdefizite in der jeweiligen Patientenpopulation begründet ist. Der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet aHUS bezieht sich insbesondere auf die Gewährleistung einer zuverlässigen C5-Komplementinhibition und einer optimalen Wirkstoffkonzentration zum Schutz vor einer erneuten akuten Exazerbation bei gleichzeitig deutlich verringerter Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der behandelten aHUS-Patienten.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ravulizumab**

Bei Ravulizumab (Ultomiris<sup>®</sup>) handelt es sich um einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper (36), welcher wie Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) als C5-Komplementinhibitor wirkt. Durch die Therapie mit Ravulizumab kann der durch die oben

genannten Limitationen von Eculizumab bestehende therapeutische Bedarf bei aHUS gedeckt werden.

### ***Sicherheit und Wirksamkeit***

Aufgrund der Beobachtungen in den Phase 3-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 (60, 61) sowie aufgrund des gemeinsamen Wirkmechanismus (62) ist das Sicherheits- bzw. Toleranzprofil von Ravulizumab vergleichbar mit dem von Eculizumab und es werden keine zusätzlichen Risiken erwartet. In Bezug auf die Wirksamkeit konnte mittels der genannten Studien für das Komplement-inhibitorische Potential sowie alle patientenrelevanten Endpunkte eine hohe Wirksamkeit von Ravulizumab nachgewiesen werden.

### ***Anhaltende Inhibition des Komplements C5***

Ravulizumab wird im Gegensatz zu Eculizumab körperlsgewichtsabhängig dosiert. Durch die individualisierte Dosierung gewährleistet die Therapie mit Ravulizumab so nachweislich eine sofortige, vollständige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende C5-Inhibition (60, 61, 63). Unter Behandlung mit Ravulizumab ist durch die körperlsgewichtsabhängige Dosierung, auch z. B. bei Patienten mit Übergewicht, die vollständige Inhibition des terminalen Komplements und somit die zuverlässige Hemmung thrombotischer Mikroangiopathien gegeben.

### ***Verlängerung des Infusionsintervalls***

Die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik von Ravulizumab ist im Vergleich zu Eculizumab verbessert. Ravulizumab besitzt im Vergleich zu Eculizumab eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von  $51,8 \pm 16,2$  Tagen (Eculizumab: 12,4 Tage) (36, 47). Daraus resultierend kann Ravulizumab in wesentlich längeren Dosierungsintervallen eingesetzt werden. Eine Übersicht über die Dosierungsintervalle sowie die Häufigkeit der Infusionsgabe innerhalb eines Behandlungsjahres ist in Tabelle 3-1 zusammengefasst. Ravulizumab wird bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $> 20$  kg in einem vierwöchigen Infusionsintervall bzw. ab einem Körpergewicht von 20 kg in einem achtwöchigen Infusionsintervall angewendet. Ravulizumab besitzt aufgrund seiner höheren Halbwertszeit daher bei Kindern mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis 20 kg eine zweifach bzw. bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 20 kg Körpergewicht eine vierfach geringere Dosierungsfrequenz im Vergleich zu einer Behandlung mit Eculizumab. Durch die Verlängerung der Infusionsintervalle ergibt sich in der jährlichen Erhaltungstherapie eine Reduktion der benötigten Infusionen auf 13 bzw. 6 – 7 Infusionen von Ravulizumab, sodass auf ein Behandlungsjahr betrachtet die Häufigkeit der Infusionen im Vergleich zu Eculizumab um 50 % bzw. 75 % reduziert wird.

Tabelle 3-1: Übersicht über die Dosierungsfrequenz bzw. die Häufigkeit der Infusionsgabe pro Behandlungsjahr

Komplementinhibitor, aHUS-Patientengruppe	Dosierungsfrequenz in der Erhaltungsphase	Häufigkeit der Infusionsgabe in der Erhaltungsphase pro Behandlungsjahr
Soliris <sup>®</sup> , Körpergewicht $\geq 10$ kg	2-wöchig	26
Ultomiris <sup>®</sup> , Körpergewicht $\geq 20$ kg	8-wöchig	6 – 7
Ultomiris <sup>®</sup> , Körpergewicht $\geq 10$ kg bis < 20 kg	4-wöchig	13

Dass die während einer Behandlung mit Eculizumab notwendige Infusionshäufigkeit nach Empfinden der Patienten deutliche Einschränkungen des alltäglichen Lebens zur Folge hat, zeigt eine Patientenpräferenzstudie (ALXN1210-PNH-302s) mit Eculizumab- bzw. Ravulizumab-behandelten PNH-Patienten im Rahmen einer Phase III Studie (64). Ziel der Studie war die Bewertung der Patientenpräferenz für eine Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab sowie die Identifikation der Faktoren, die zu dieser Patientenpräferenz beitragen. Die Faktoren, für die der größte Anteil der Patienten eine Präferenz für die Behandlung mit Ravulizumab angab, waren „Infusionshäufigkeit“ (98 %) und „Möglichkeit, Aktivitäten zu planen“ (98 %). Die Ergebnisse dieser Studie liefern somit eindeutige Hinweise darauf, dass Patienten die Behandlung mit Ravulizumab aufgrund der deutlich reduzierten Infusionshäufigkeit und der damit verbundenen geringeren Belastung durch die Behandlung bevorzugen (65). Da die Dosierungsfrequenz von Eculizumab und Ravulizumab unabhängig vom Anwendungsgebiet ist, können diese Ergebnisse direkt auf das Anwendungsgebiet aHUS übertragen werden. Es ist für aHUS-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 Adhärenz (*patient compliance*) fördern und die Lebensqualität positiv beeinflussen (66).

### ***Verringerung der Komplikationen von Infusionen***

Durch die erhebliche Reduktion der benötigten Infusionen kann außerdem das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen unter Therapie mit Ravulizumab minimiert werden. Das Risiko für u.a. eine Embolie, eine Thrombose oder eine Blutvergiftung durch Infektion sowie Phlebitiden (Venenentzündungen), ein häufiges Ungleichgewicht des Säure-Base-Haushaltes, eine Blutdrucksteigerung bzw. eine gesteigerte Belastung des Herzens oder die Bildung von Ödemen (Wasserablagerungen im Gewebe) ist somit reduziert (58).

### 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 Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

#### Prävalenz von aHUS

aHUS zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen und epidemiologische Daten liegen, wie bei seltenen Erkrankungen häufig der Fall, nur in begrenztem Umfang vor. Die Prävalenz von aHUS ist somit nicht genau bekannt und lässt sich aufgrund der unzureichenden Datenlage nur schwer abschätzen. Auf dem Portal für seltene Erkrankungen und Orphan-Arzneimittel „Orphanet“ findet sich eine allgemeine Angabe zur Prävalenz von etwa 1 bis 9 Fällen pro einer Million Einwohner (67). Es konnten nur konkrete Quellen in Bezug auf Europa oder Deutschland, jedoch keine mit Daten zur weltweiten Prävalenz von aHUS ermittelt werden. Eine Übersicht der in der Fachliteratur gemachten Prävalenzangaben für Europa und insbesondere für Deutschland ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Europaweite und länderspezifische Prävalenz des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS)

Land/ Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Prävalenz (Fälle pro Million Einwohner)	Referenz
<b>Europa</b>					
Finnland, Türkei, Niederlande, Schweden, Israel, Frankreich, Belgien, Italien, UK, Österreich, Tschechien, Deutschland, Ungarn, Slowenien, Schweiz	1974 - 2005 (Stand: 2005)	Europäisches HUS-Register	k.A.	3,3 <sup>a</sup>	Zimmerhackl et al., 2006 (68)
Deutschland, Frankreich, Österreich, Italien	k.A.	k.A.	k.A.	7 <sup>a</sup>	Taylor et al., 2010 (69)

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Prävalenz (Fälle pro Million Einwohner)	Referenz
<b>Deutschland</b>					
Deutschland	2014 - 2017	Berechnung anhand des Verhältnisses von STEC-HUS zu aHUS, STEC-HUS Fallzahlen landesweit erhoben	813 <sup>b</sup>	k.A.	RKI (70-73); Schönermarck et al., 2019 (35)
Deutschland	2019	Globales Register für aHUS, Analyse der deutschen Kohorte	242	k.A.	Globales aHUS-Register, 2019 (74)
k.A. – keine Angaben a: Nur pädiatrische Patienten. b: Eigene Berechnung der Prävalenz im Rahmen dieses Dokuments basierend auf den Fallzahlen für STEC-HUS des RKI 2014 bis 2017 und Schönermarck et al., 2019					

### **Prävalenz von aHUS in Europa**

Zimmerhackl et al. (2006) ermittelten aus dem Europäischen Register für pädiatrische HUS-Patienten (167 HUS-Patienten unterhalb eines Alters von 18 Jahren) retrospektiv und prospektiv eine Prävalenz von aHUS von 3,3 Fällen pro einer Million Einwohner (Beobachtungszeitraum von 1974 bis 2005) (68). Dabei machen die Autoren jedoch keine konkreten Angaben zur Datengrundlage der aHUS-Fälle, sodass die Berechnung der Prävalenz nicht nachvollzogen werden kann. Obwohl eine beachtliche Anzahl an Ländern Daten zu diesem Europäischen HUS-Register beigetragen hat, ist die Rekrutierungsdichte unklar. Laut den Autoren wurden in diesem freiwilligen Register möglicherweise nicht alle pädiatrischen aHUS-Patienten erfasst, sodass von einer Unterschätzung der Prävalenz von aHUS ausgegangen werden muss. Die Diagnosekriterien für aHUS entsprechen in dieser Studie nicht dem aktuellen Wissensstand, da aHUS u.a. als Diarrhoe-negativ definiert wurde. Ferner wurde TTP nicht explizit von der Diagnose aHUS abgegrenzt. Aus den genannten Gründen kann daher diese Publikation nicht als verlässliche Quelle zur Berechnung der aHUS-Patientenzahl in Deutschland herangezogen werden.

Die „Leitlinien für die klinische Praxis zur Behandlung von aHUS im Vereinigten Königreich“, publiziert von Taylor et al. (2010), beschreiben hingegen eine Prävalenz von pädiatrischem aHUS von 7 Fällen pro einer Million Einwohner basierend auf Fallzahlen aus den Ländern Deutschland, Frankreich, Österreich und Italien (69). Allerdings sind dabei die Primärquelle sowie der Erhebungszeitraum und die Methode der Erhebung nicht beschrieben. Daher wird diese Quelle zur Berechnung der aHUS-Patientenzahlen in Deutschland nicht

weiter in Betracht gezogen.

### ***Prävalenz von aHUS in Deutschland***

Bei dem globalen aHUS-Register, welches 2012 initiiert wurde, handelt es sich um die größte Datenbank demographischer, klinischer und genetischer Informationen von aHUS-Patienten (13, 14, 22). Ziel des Registers war die Erhebung von Morbidität und Mortalität bei aHUS in einer retrospektiven sowie prospektiven Langzeitstudie insbesondere im Hinblick auf die Behandlung mit Eculizumab (Sicherheit und Wirksamkeit). Im Oktober 2019 waren in der deutschen Kohorte dieses nicht-interventionellen Registers 242 aHUS-Patienten erfasst (74). Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Behandlungsstatus und nur bei gesicherter aHUS-Diagnose anhand von geeigneten diagnostischen Methoden eingeschlossen (75). Patienten mit einem positiven Laborbefund für die Differentialdiagnosen STEC-HUS oder TTP wurden ausgeschlossen. Diese Quelle kann als verlässlich und solide betrachtet werden. Da aber vermutlich nicht alle aHUS-Patienten in Deutschland in diesem Register erfasst wurden, ist die Prävalenz von aHUS für Deutschland möglicherweise unterschätzt. Aus diesem Grund wird die Zahl der in der deutschen Kohorte des Registers eingeschlossenen aHUS-Patienten als Untergrenze für die Gesamtzahl der aHUS-Patienten in Deutschland herangezogen.

Die Prävalenz von aHUS und somit die Anzahl der aHUS-Patienten in Deutschland kann auch anhand der Fallzahlen von STEC-HUS in Deutschland und dem aus der Literatur bekannten Anteil von STEC-HUS bzw. aHUS unter allen TMA-Formen abgeschätzt werden. STEC-HUS ist in Deutschland eine meldepflichtige Erkrankung. Das Robert-Koch-Institut (RKI) stellt daher verlässliche Daten zu den Fallzahlen von STEC-HUS zur Verfügung (70-73), welche hier als Grundlage der Berechnung der Prävalenz von aHUS genutzt wurden. Eine detaillierte Auflistung der nachfolgenden Rechenschritte ist in Tabelle 3-3 dargelegt.

Tabelle 3-3: Berechnung der Anzahl an aHUS-Patienten anhand des Anteils von STEC-HUS bzw. aHUS unter allen Formen der TMA in Deutschland

<b>Schritt</b>	<b>Berechnung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Referenz</b>
1.	STEC-HUS-Fallzahlen	2014: 85 2015: 69 2016: 69 2017: 95	RKI, 2014-2017 (70-73)
2.	Durchschnittliche Fallzahl von STEC-HUS in Deutschland zwischen 2014 und 2017	80 Fälle/Jahr	–
3.	Häufigkeit von STEC-HUS bzw. aHUS unter allen Formen der TMA	STEC-HUS: 6 % aHUS: 61 %	Schönermarck et al., 2019 (35)
4.	Geschätzte Anzahl an Patienten mit TMA-	1.333 Fälle/Jahr	–

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
	Erkrankungen		
5.	Geschätzte Anzahl an Patienten mit aHUS	813 Fälle/Jahr	–

Für die Jahre 2014 bis 2017 wurden folgende STEC-HUS-Fallzahlen vom RKI berichtet: Für 2014 lagen 85, für 2015 69, für 2016 69 und für 2017 95 STEC-HUS-Fälle vor. Zwischen 2014 und 2017 wurde STEC-HUS somit relativ konstant und im Mittel mit 80 Fällen pro Jahr erfasst (siehe Tabelle 3-3, Schritte 1. und 2.). Eine Mehrfachzählung von Patienten mit gemeldetem STEC-HUS kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Da STEC-HUS jedoch meist nur in einer einzigen Episode verläuft, spiegelt die Zahl der STEC-HUS-Fälle pro Jahr gleichzeitig annähernd die Anzahl der STEC-HUS-Patienten wider. Laut einer Publikation von Schönermarck et al. (2019) beträgt die Häufigkeit von STEC-HUS unter allen Formen der TMA 6 % (siehe Tabelle 3-3, Schritt 3.) (35). Jährlich 80 STEC-HUS-Fälle entsprechen somit 6 % der TMA-Erkrankungen, woraus sich per Dreisatz eine geschätzte Gesamtzahl (entsprechend 100 %) von 1.333 TMA-Fällen pro Jahr in Deutschland errechnet (siehe Tabelle 3-3, Schritt 4.). Des Weiteren geben Schönermarck et al. (2019) an, dass die Häufigkeit von aHUS unter allen Formen der TMA 61 % beträgt. 61 % der geschätzten Gesamtzahl an 1.333 TMA-Fällen entspricht demnach einer jährlichen Prävalenz von 813 aHUS-Fällen in Deutschland (siehe Tabelle 3-3, Schritt 5.). Es wurde hier eine jährliche Prävalenz im Gegensatz zu einer Punktprävalenz ermittelt. Somit ist dieser Wert für die Prävalenz von aHUS in Deutschland wahrscheinlich etwas überschätzt. Dennoch kommt dieser Wert einer Punktprävalenz sehr nahe, da Patienten mit aHUS chronisch bzw. episodisch über einen langen Zeitraum erkranken und somit eine Punktprävalenz in diesem Fall nur wenig von der jährlichen Prävalenz der Erkrankung abweicht. Die aus dieser Berechnung resultierende Prävalenz von aHUS wird im Folgenden als Obergrenze für die Patientenzahl in Deutschland verwendet.

### Inzidenz

Insgesamt betrachtet wird in der Literatur eine Spannweite an Neuerkrankungen von 0,11 bis 2 Fällen pro einer Million Einwohner pro Jahr angegeben. Eine Übersicht der Inzidenzangaben in der Literatur weltweit, für Europa und insbesondere für Deutschland ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Weltweite und länderspezifische Inzidenz von aHUS

Land/Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Jährliche Inzidenz (Fälle pro Million Einwohner pro Jahr)	Referenz
<b>Weltweit</b>					
USA, Kanada	1997 - 2001	Patienten aus 13 Zentren,	27	2 <sup>a</sup>	Constantinescu et al., 2004 (31)

Land/Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Jährliche Inzidenz (Fälle pro Million Einwohner pro Jahr)	Referenz
		welche von einer klinischen Studie ausgeschlossen wurden			
UK, Frankreich, Spanien, Niederlande, Kanada	2009 - 2010	Erhebung anhand von Fragebogen an behandelnde pädiatrische Nephrologen	30	0,11 <sup>a</sup>	Johnson et al., 2014 (46)
<b>Europa</b>					
Schweiz	1997 - 2003	Landesweite Erhebung	6	0,73 <sup>a, b</sup>	Schifferli et al., 2010 (76)
Europa	k.A.	k.A.	k.A.	2	Taylor et al., 2010 (69)
Europa	k.A.	k.A.	k.A.	2 <sup>a</sup>	Deutsche Leitlinie für pädiatrische HUS-Patienten, 2016 (9); Picard et al., 2015 (33); Maga et al., 2010 (77)
England	2013 - 2014 bzw. 2013 - 2015	Landesweite Erhebung von Patienten unter Soliris®-Behandlung	23 bzw. k.A.	0,42 bzw. 0,53	Sheerin et al., 2015 (78); Fakhouri et al., 2017 (79); Brocklebank et al., 2018 (80)
Frankreich	2000 - 2008	Landesweite Erhebung	214	0,23	Fremaux-Bacchi et al., 2013 (7); Fakhouri et al., 2017 (79)
Frankreich	2009 - 2016	Erhebung anhand von 4 Krankenhäusern in einer Region	15	1,9	Bayer et al., 2019 (81)
<b>Deutschland</b>					
Deutschland	2014 - 2017	Epidemiologische Studie	142	0,57 <sup>b</sup>	Schönermarck et al., 2019 (35)
Deutschland	2013 - 2017	Globales Register für	242	0,58 <sup>b</sup>	Globales aHUS-Register,

Land/Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Jährliche Inzidenz (Fälle pro Million Einwohner pro Jahr)	Referenz
		aHUS, Analyse der deutschen Kohorte			2019 (74)
k.A. – keine Angaben a: Nur pädiatrische Patienten. b: Eigene Berechnung der jährlichen Inzidenz im Rahmen dieses Dossiers anhand von aHUS-Fallzahlen sowie entsprechenden Gesamtbevölkerungszahlen.					

### ***Weltweite Inzidenz von aHUS***

Constantinescu et al. (2004) schätzten die Inzidenz von pädiatrischen aHUS-Patienten in den USA und Kanada im Zeitraum von 1997 bis 2001 mit 2 Fällen pro einer Million Einwohnern pro Jahr (31). Die Publikation bezieht sich dabei auf 27 aHUS-Patienten aus 13 Zentren, welche von der klinischen Studie SYNORB Pk für STEC-HUS ausgeschlossen wurden, da sie keine Diarrhoe als Anzeichen für STEC-HUS zeigten. Das Diagnosekriterium für aHUS war somit lediglich das Nicht-Vorhandensein einer Diarrhoe, was nach heutigem Wissensstand keine adäquate Abgrenzung zu STEC-HUS darstellt. 13 Zentren innerhalb von den USA sowie Kanada erlauben zudem vermutlich keine repräsentative Erhebung der Inzidenz. Die Autoren geben selbst an, dass die Inzidenz möglicherweise unterschätzt sei, da nicht alle HUS-Patienten innerhalb der genannten geographischen Regionen in der klinischen Studie SYNORB Pk erfasst wurden. Ferner erscheinen diese Patientenzahlen aus Nordamerika für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant, sodass diese Quelle zur Ermittlung der Inzidenz von aHUS in Deutschland nicht weiter in Betracht gezogen wird.

Johnson et al. (2014) geben eine weltweite jährliche Inzidenz für pädiatrische Patienten im Alter von  $\leq 16$  Jahren von 0,11 Fällen pro einer Million Einwohner im Zeitraum von 2009 bis 2010 an (46). Die Erhebung erfolgte anhand eines Audit-Fragebogens, welcher an behandelnde pädiatrische Nephrologen (niedergelassene Ärzte und Zentren) in UK, Frankreich, Spanien, Niederlande und Kanada versendet wurde. Auf diesem Weg wurden insgesamt 30 inzidente aHUS-Patienten erfasst. Die Autoren gehen davon aus, dass aus den befragten Zentren vollständige Daten vorliegen. Es bleibt jedoch unklar, ob eine flächendeckende Erhebung stattgefunden hat. Des Weiteren wurden Patienten mit der Differentialdiagnose TTP nicht explizit aus der Erhebung ausgeschlossen. Aus den genannten Gründen ist diese Quelle als nicht verlässlich für die Ermittlung der Inzidenz von aHUS in Deutschland einzustufen.

### ***Inzidenz von aHUS in Europa***

Schifferli et al. (2010) ermittelten in einer prospektiven landesweiten Erhebung in der Schweiz zwischen 1997 und 2003 sechs neu diagnostizierte pädiatrische aHUS-Patienten im Alter von  $\leq 16$  Jahren (76). Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Inzidenz von einem

aHUS-Patienten pro Jahr (siehe Tabelle 3-5, Schritt 1. und 2.). In Bezug zur Bevölkerungszahl der Schweiz im Alter von  $\leq 16$  Jahren von 1.364.917 Einwohnern (Stand: 31.12.2018, (82)) lässt sich eine jährliche Inzidenz von 0,73 pädiatrischen aHUS-Fällen pro einer Million Einwohner schätzen (siehe Tabelle 3-5, Schritte 3. und 4.). Neben der Anwendung der üblichen Diagnosekriterien für aHUS wurden Patienten mit TTP in dieser Studie jedoch nicht explizit ausgeschlossen. Aufgrund der unzureichenden Differentialdiagnostik wird diese Quelle nicht weiter in Betracht gezogen.

Tabelle 3-5: Berechnung der jährlichen Inzidenz von aHUS in der Schweiz anhand von Schifferli et al., 2010 (76)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
1.	Pädiatrische aHUS-Patienten in der Schweiz	6	Schifferli et al., 2010 (76)
2.	Beobachtungszeitraum: 6 Jahre (1997 bis 2003)	1 Patient/Jahr	–
3.	Bevölkerungszahl der Schweiz im Alter von $\leq 16$ Jahren (Stand: 31.12.2018)	1.364.917	Bundesamt für Statistik (Schweiz), 2019 (82)
4.	Inzidenz von aHUS (pro Million Einwohner pro Jahr)	0,73	–

Die „Leitlinien für die klinische Praxis zur Behandlung von aHUS im Vereinigten Königreich“, publiziert von Taylor et al. (2010), sowie die „S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter“ für Deutschland (2016) berichten beide eine jährliche Inzidenz von 2 Fällen pro einer Million Einwohner (9, 69). Allerdings sind in beiden Quellen keine oder nur unzureichende Angaben zur verwendeten Primärliteratur enthalten, sodass kein Rückschluss auf den Ursprung dieser Angaben gezogen werden kann. Zudem können der Erhebungszeitraum und die Methode der Erhebung nicht nachvollzogen werden, sodass diese Quellen in Bezug auf ihre Verlässlichkeit nicht bewertet werden können.

Sheerin et al. (2015) ermittelten in einer landesweiten Studie in England 23 inzidente Patienten unter Therapie mit Soliris® (Eculizumab) im Zeitraum von 2013 bis 2014, was eine jährliche Inzidenz von 0,42 Fällen pro einer Million Einwohner ergibt (78). Prospektiv erhöht sich die jährliche Inzidenz laut dieser Quelle für 2015 auf etwa 0,53 Fälle pro einer Million Einwohner. Patienten wurden nur bei gesicherter aHUS-Diagnose anhand von geeigneten diagnostischen Methoden eingeschlossen. Diese Quelle ist als verlässlich zu betrachten, wobei jedoch nicht alle diagnostizierten aHUS-Patienten eine Behandlung mit Soliris® erhalten (22) und die hier ermittelte Inzidenz daher vermutlich unterschätzt ist. Die Eignung dieser Angaben zur Ermittlung der Inzidenz von aHUS in Deutschland ist damit unklar.

Fremaux-Bacchi et al. (2013) ermittelten Daten für die jährliche Inzidenz von aHUS in Frankreich (7). Bei dieser landesweiten Erhebung zwischen 2000 und 2008 wurden 214

aHUS-Patienten unter jeglicher Behandlung ermittelt, was eine Inzidenz von 0,23 Fällen pro einer Million Einwohner pro Jahr ergibt. Die Autoren geben an, dass es sich hierbei um eine Mindestzahl handele. Durch den Ausschluss von einigen bekannten erworbenen Auslösern von aHUS (z. B. Medikationen, Autoimmunerkrankungen, Organtransplantationen) basiert diese Inzidenz auf sehr eng gefassten Diagnosekriterien und ist somit vermutlich unterschätzt. Diese Quelle kann aufgrund der abweichenden Diagnosekriterien zur Ermittlung der Inzidenz von aHUS in Deutschland nicht verwendet werden.

Bayer et al. (2019) bestimmten in einer retrospektiven Studie eine jährliche Inzidenz basierend auf 15 Patienten aus vier Krankenhäusern in nur einer Region in Frankreich mit 1,9 Fällen pro einer Million Einwohner im Zeitraum von 2009 bis 2016 (81). In dieser Studie wurden Patienten mit einigen bekannten erworbenen Auslösern von aHUS (z. B. Schwangerschaft, Medikationen, Organtransplantationen, Krebs, Autoimmunerkrankungen, schwere Hypertonie) ausgeschlossen, sodass die Diagnosekriterien für aHUS sehr eng gefasst wurden. Aufgrund der regionalen Datenerhebung ist das Vorhandensein einer repräsentativen Patientenstichprobe fraglich, sodass diese Publikation zur Bestimmung der aHUS-Fälle in Europa keine solide Quelle darstellt. Zudem geben die Autoren an, dass nicht alle Patienten laborchemisch diagnostiziert wurden. Diese Publikation wird daher im Folgenden nicht in Betracht gezogen.

### ***Inzidenz von aHUS in Deutschland***

Schönermarck et al. (2019) ermittelten 142 inzidente aHUS-Patienten zwischen 2014 und 2017 (35), was im Durchschnitt etwa 47 Patienten pro Jahr ergibt (siehe Tabelle 3-6, Schritt 1. und 2.). In Bezug zur Gesamtbevölkerung von Deutschland im Jahr 2017 von 82.792.351 Personen (Stand: 31.12.2017) lässt sich daraus eine jährliche Inzidenz von 0,57 aHUS-Fällen pro einer Million Einwohner schätzen (siehe Tabelle 3-6, Schritte 3. und 4.). In dieser prospektiven, multizentrischen und nicht-interventionellen Querschnittsstudie wurden Daten in 22 deutschen Zentren erhoben, welche nahezu flächendeckend über das gesamte Bundesgebiet verteilt waren. Zudem wurden Patienten nur bei gesicherter aHUS-Diagnose anhand von geeigneten diagnostischen Methoden eingeschlossen. Patienten mit einem positiven Laborbefund für die Differentialdiagnosen STEC-HUS oder TTP wurden ausgeschlossen. Daher stellt dies eine verlässliche und fundierte Quelle zur Ermittlung der Inzidenz für aHUS in Deutschland dar.

Tabelle 3-6: Berechnung der jährlichen Inzidenz von aHUS in Deutschland anhand von Schönermarck et al., 2019 (35)

<b>Schritt</b>	<b>Berechnung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Referenz</b>
1.	Inzidente aHUS-Patienten in Deutschland	142	Schönermarck et al., 2019 (35)
2.	Beobachtungszeitraum: 3 Jahre (2014 bis 2017)	47 Patienten/Jahr	–
3.	Gesamtbevölkerungszahl von Deutschland (31.12.2017)	82.792.351	Statistisches Bundesamt, Destatis (83)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
4.	Inzidenz von aHUS (pro Million Einwohner pro Jahr)	0,57	–

Anhand der Daten der deutschen Kohorte des globalen aHUS-Registers aus den Jahren 2013 bis 2017 kann ebenfalls eine jährliche Inzidenz für Deutschland errechnet werden (74). 2013 wurden 59 Patienten, 2014 39 Patienten, 2015 53 Patienten, 2016 39 Patienten und im Jahr 2017 52 Patienten in das Register aufgenommen, sodass insgesamt 242 Patienten erfasst waren (siehe Tabelle 3-7, Schritt 1.). Daraus ergeben sich durchschnittlich etwa 48 inzidente aHUS-Patienten pro Jahr (siehe Tabelle 3-7, Schritt 2.). In Bezug auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017 von 82.792.351 Einwohnern (Stand: 31.12.2017) errechnet sich daraus eine jährliche Inzidenz von 0,58 Fällen pro einer Million Einwohner (siehe Tabelle 3-7, Schritt 3. und 4.). Zudem wurden Patienten nur bei gesicherter aHUS-Diagnose anhand von geeigneten diagnostischen Methoden eingeschlossen. Diese Berechnung der Inzidenz von aHUS in Deutschland kann ebenfalls als solide betrachtet werden und der ermittelte Wert entspricht der anhand von Schönermarck et al. (2019) errechneten Angabe zur Inzidenz von aHUS.

Tabelle 3-7: Berechnung der jährlichen Inzidenz von aHUS in Deutschland anhand der deutschen Kohorte des globalen aHUS-Registers (74)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
1.	In das aHUS-Register aufgenommene Patienten	2013: 59 2014: 39 2015: 53 2016: 39 2017: 52	Globales aHUS-Register, 2019 (74)
2.	Beobachtungszeitraum: 5 Jahre (2013 bis 2017)	48 Patienten/Jahr	–
3.	Gesamtbevölkerungszahl von Deutschland (31.12.2017)	82.792.351	Statistisches Bundesamt, Destatis (83)
4.	Inzidenz von aHUS (pro Million Einwohner pro Jahr)	0,58	–

### Gesamtpopulation von aHUS in Deutschland

Die Gesamtpopulation der aHUS-Patienten in Deutschland wird auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Prävalenzen von aHUS bestimmt. Um die tatsächliche Patientenzahl möglichst differenziert abbilden zu können und dabei die Unsicherheiten zu berücksichtigen, mit denen die Schätzung der Prävalenz seltener Erkrankungen wie aHUS behaftet ist, wird die Anzahl der aHUS-Patienten in Deutschland im Folgenden als Spanne angegeben. Die aHUS-Patientenzahl der deutschen Kohorte des globalen aHUS-Registers stellt dabei mit 242

Patienten die Untergrenze der Anzahl der aHUS-Patienten in Deutschland dar (74). Die Schätzung der aHUS-Prävalenz auf Basis der Anzahl meldepflichtiger STEC-HUS-Fälle in Deutschland ergibt hingegen 813 aHUS-Patienten, was als Obergrenze verwendet werden kann (35, 70-73). Daher ergibt sich eine **Population von 242 bis 813 aHUS-Patienten** in Deutschland. Anhand der in Abschnitt 3.2.3 berichteten Schätzungen der jährlichen Inzidenz von aHUS in Deutschland von etwa 0,6 Fällen pro einer Million Einwohner (35, 74) kann in Bezug auf die aktuelle Gesamtbevölkerungszahl in Deutschland von etwa 83.019.213 Einwohnern (Stand: 31.12.2018, (84)) von 50 Neuerkrankungen pro Jahr ausgegangen werden.

*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 die Angabe von Quellen.*

Die Erkrankung aHUS wird durch eine genetische Prädisposition zusammen mit einem erworbenen Auslöser initiiert (1). Es ist gegenwärtig nicht mit einer Veränderung der genetischen Prädisposition oder einer Zu- bzw. Abnahme der umweltbedingten, erworbenen Auslöser für aHUS, wie beispielsweise eine Schwangerschaft oder Infektion, zu rechnen. Daher ist keine Veränderung der Inzidenz von aHUS in Deutschland zu erwarten. Zudem lassen die im Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Inzidenzen zeitabhängig keine Tendenz erkennen. Es liegen somit keinerlei Hinweise für eine wesentliche Veränderung der Inzidenz von aHUS in den kommenden 5 Jahren vor.

aHUS ist eine chronische Erkrankung, für die aufgrund der genetischen Prädisposition bisher keine umfassende kurative Therapie existiert. Die Erkrankung besteht lebenslang und verläuft ohne Behandlung mit einem Komplementinhibitor episodisch in akuten Phasen, welche die Remission unterbrechen. Für die prävalente aHUS-Population ist daher mit Ausnahme des Einflusses durch Neuerkrankungen und Sterbefälle keine wesentliche Veränderung der Population zu erwarten. Aufgrund der Behandlung mit Komplementinhibitoren ist die Lebenserwartung der aHUS-Patienten annähernd mit der eines gesunden Menschen vergleichbar. Durch Behandlung mit Eculizumab konnte die Mortalitätsrate von aHUS-Patienten deutlich gesenkt werden (29, 44, 48), sodass es zu keiner sukzessiven Verringerung der prävalenten aHUS-Population kommt.

Für die Diagnose aHUS wurde ein Ausschlussverfahren etabliert, durch das das aHUS mittels laborchemischer Untersuchungen von den Diagnosen STEC-HUS und TTP klar abgegrenzt wird. Es sind daher in absehbarer Zeit keine durch grundlegend neue Diagnosemethoden erzeugten Veränderungen in der Prävalenz abzusehen.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ravulizumab (Ultomiris®)	239 – 801	210 – 703

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-9 sowie in (85) dargestellt.

Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab. Die Berechnung ist außerdem in (85) dargestellt

<b>Schritt</b>	<b>Berechnung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Referenz</b>
1.	aHUS-Population in Deutschland	242 – 813	Ermittelt bzw. berechnet nach (35, 70-74)
2.	Anteil der aHUS-Patienten in Deutschland mit einem Körpergewicht $\geq 10$ kg	98,4 %	Ermittelt anhand der deutschen Kohorte des aHUS-Registers, 2019 (86)
3.	aHUS-Population in Deutschland mit einem Körpergewicht $\geq 10$ kg	239 – 801	–
4.	Versicherte in der GKV	72.781.000	Bundesministerium für

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
	(2018)	(87,7 % der deutschen Gesamtbevölkerung)	Gesundheit, 2019 (87)
5.	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	210 – 703	–
6.	Anteil der pädiatrischen bzw. erwachsenen Patienten mit aHUS in Deutschland	Pädiatrische Patienten: 45 % Erwachsene Patienten: 55 %	Schaefer et al., 2018 (13)
7.	Anzahl der pädiatrischen und erwachsenen GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation	Pädiatrische Patienten: 95 – 317 Erwachsene Patienten: 116 – 387	–

Die **gesamte aHUS-Population** in Deutschland beinhaltet **zwischen 242 und 813** Patienten (siehe Tabelle 3-9, Schritt 1.). Gemäß Produktinformation bezieht sich die Zielpopulation für eine Therapie mit Ravulizumab (Ultomiris®) im Anwendungsgebiet aHUS auf die Behandlung von pädiatrischen und erwachsenen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg (36). Ermittelt anhand der deutschen Kohorte des aHUS-Registers besitzen 98,4 % der aHUS-Patienten ein Körpergewicht von  $\geq 10$  kg (86) (siehe Tabelle 3-9, Schritt 2.). Daher errechnet sich die Zielpopulation aus der gesamten aHUS-Population abzüglich der aHUS-Patienten mit einem Körpergewicht unterhalb von 10 kg. Die Anzahl der Patienten in der **Zielpopulation** für eine Therapie mit Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS ergibt somit **239 bis 801 Patienten** (siehe Tabelle 3-9, Schritt 3.).

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-9, Schritt 4. und 5.) wurde die für Ende des Jahres 2018 ermittelte Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.020.000 Einwohnern zugrunde gelegt (84). Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2018 insgesamt 72.781.000 Deutsche in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert (87). Dies entspricht einem Anteil von 87,7 % der Gesamtbevölkerung. Mit diesem GKV-Anteil und der ermittelten Anzahl der aHUS-Patienten in der Zielpopulation lässt sich die **Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab mit 210 bis 703** berechnen.

Laut der im globalen aHUS-Register gesammelten Daten beträgt der Anteil an pädiatrischen aHUS-Patienten 45 % und der Anteil an erwachsenen aHUS-Patienten 55 % (siehe Tabelle 3-9, Schritt 6.). Somit befinden sich **95 bis 317 Kinder und Jugendliche und 116 bis 387 erwachsene Patienten in der GKV-Zielpopulation von Ravulizumab** (siehe Tabelle 3-9, Schritt 7.).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit aHUS	Zusatznutzen nicht belegt	95 – 317
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit aHUS	Zusatznutzen nicht belegt	116 – 387

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 altersunabhängig 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 (36). aHUS ist eine sehr seltene Erkrankung, für die immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine Therapie besteht, die bei allen Patienten eine optimale Wirkstoffkonzentration sowie eine zuverlässige C5-Komplementinhibition gewährleistet. Dies schützt aHUS-Patienten vor einer potenziell lebensbedrohlichen oder zu einer terminalen Niereninsuffizienz führenden TMA und anderen aHUS-assoziierten Symptomen und führt gleichzeitig zu einer geringeren Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Patienten.

Die Zielpopulation lässt sich anhand der in den Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 untersuchten Populationen in pädiatrische und erwachsene Patienten mit aHUS unterteilen. Da laut Fremeaux-Bacchi et al. (2013) die Mortalitätsrate von pädiatrischen aHUS-Patienten im Vergleich zu Erwachsenen mehr als achtfach erhöht ist (7), muss besonders bei Kindern schnell eine zielgerichtete, verlässliche, kausale Therapie eingeleitet werden. Des Weiteren ist die Nierenfunktion bei Kindern besonders schützenswert, da eine frühe Nierenschädigung in einer schlechten lebenslangen Prognose resultiert und eine chronische Dialyse ab dem Kindesalter eine hohe Belastung für das gesamte weitere Leben darstellt. Bei Erwachsenen hingegen ist das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz

deutlich höher als bei Kindern. Daher erfahren besonders erwachsene aHUS-Patienten durch chronische Dialyse und gegebenenfalls eine Nierentransplantation eine hohe Belastung.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist detailliert in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die laut Produktinformation für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage kommen. Insgesamt beträgt die Anzahl dieser Patienten in der GKV 210 bis 703 Patienten, wobei eine Anzahl von 95 bis 317 pädiatrischen Patienten und 116 bis 387 erwachsenen Patienten mit aHUS geschätzt wurde.

### **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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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 bzw. Artikeln zum Behandlungskonsens, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen.

Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen sowie von

Leitlinien bzw. Artikeln zum Behandlungskonsens wurde im Zeitraum von September 2019 bis November 2019 eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand in den Datenbanken Google Scholar und PubMed statt. Für die Suche wurden folgende Begriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

### ***Englischsprachige Recherche***

*(atypical) h(a)emolytic ur(a)emic syndrome; aHUS; HUS; thrombotic microangiopathy; TMA; symptoms; quality of life; complications; diagnosis; diagnostic; therapy; Eculizumab; Soliris; complement inhibition/inhibitor; patients; Germany; treatment; manifestation; consensus, complement system*

### ***Deutschsprachige Recherche***

*(atypisches) hämolytisch-urämisches Syndrom; aHUS, HUS, thrombotische Mikroangiopathie; TMA; Symptome; Lebensqualität; Komplikationen; Diagnose; Diagnostik; Therapie; Eculizumab; Soliris; Komplementinhibition/-inhibitor; Patienten; Deutschland; Behandlung; Manifestation; Komplementsystem*

Für Deutschland ist nur die Leitlinie „S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter“ für Deutschland (2016) verfügbar, welche sich auf pädiatrische Patienten bezieht (9).

Für die Definition der Erkrankung aHUS wurde zusätzlich das international anerkannte, aktualisierte medizinische Standardwerk „Harrison's Principles Of Internal Medicine“ herangezogen (1).

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3**

Zur Informationsbeschaffung epidemiologischer Daten im Anwendungsgebiet aHUS 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***

*(atypical) h(a)emolytic ur(a)emic syndrome; aHUS; HUS; thrombotic microangiopathy; TMA; epidemiology; prevalence; incidence; patients; population; p(a)ediatric; children; registry; Germany*

### ***Deutschsprachige Recherche***

*(atypisches) hämolytisch-urämisches Syndrom; aHUS, HUS, thrombotische Mikroangiopathie; TMA; Epidemiologie, Prävalenz; Inzidenz; Patienten; Population; pädiatrisch; Kinder; Register; Deutschland*

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde des Weiteren das Portal Orphanet in der Suche berücksichtigt (67).

Darüber hinaus wurden die Internetseiten des Robert-Koch-Instituts, des Statistischen

Bundesamts sowie des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen. Diese Seiten dienten der Berechnung von Prävalenz und Inzidenz von aHUS anhand von Fallzahlen für ein definiertes Ortsgebiet (z. B. Deutschland oder Schweiz). Darüber hinaus wurde das Robert-Koch-Institut als Quelle für die jährlichen STEC-HUS-Fallzahlen verwendet, aus welchen die Prävalenz von aHUS anhand des Verhältnisses von STEC-HUS bzw. aHUS unter allen Formen der TMA berechnet wurde.

Einschlusskriterien für die Verwendung der Rechercheergebnisse zu Prävalenz, Inzidenz und zur Berechnung der Zielpopulation von aHUS in Deutschland waren die Angabe eines definierten Studienzeitraums sowie einer nachvollziehbaren Erhebungsmethode. Außerdem wurden nur Quellen berücksichtigt, bei denen eine nachvollziehbare und den etablierten medizinischen Vorgaben entsprechende Definition aHUS bzw. klar abgegrenzte Differentialdiagnostik bezüglich STEC-HUS und TTP angewendet wurde. Quellen, in denen diese Informationen nicht nachvollziehbar dargelegt wurden und aus denen keine entsprechenden Primärquellen hervorgingen sowie keine aus heutiger Sicht anerkannten Diagnosekriterien für aHUS gestellt wurden, wurden dagegen von der weiteren Verwendung ausgeschlossen.

Bei dem globalen aHUS-Register handelt es sich um ein vom pharmazeutischen Unternehmer initiiertes Register zur nicht-interventionellen Beobachtung der Morbidität und Mortalität von Patienten mit aHUS in einer retrospektiven sowie prospektiven Langzeitstudie mit besonderem Hinblick auf die Behandlung mit Eculizumab (Sicherheit und Wirksamkeit). Das Register stellt dabei weltweit die größte Datenbank demographischer, klinischer und genetischer Informationen von aHUS-Patienten dar. Registriert wurden Patienten multinational, unabhängig von ihrem Behandlungsstatus und nur mit einer geeigneten diagnostischen Vorgeschichte für aHUS (75). Patienten mit einem positiven Laborbefund für STEC-HUS oder TTP wurden ausgeschlossen. Das Register war bereits Gegenstand mehrerer Publikationen (13, 14, 22, 88).

Die aktuellen Registerdaten wurden vom Sponsor des Registers, dem pharmazeutischen Unternehmer, bereitgestellt. Es wurden dem globalen aHUS-Register Informationen zur Anzahl von Patienten mit aHUS entnommen. Es wurde hierbei ausschließlich auf Registerdaten aus Deutschland zurückgegriffen (deutsche Kohorte des Registers). Bei der Verwendung dieser Daten wurde berücksichtigt, dass nicht alle aHUS-Patienten in Deutschland in das aHUS-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 aHUS-Patientenpopulation sind.

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5**

Die Zielpopulation für die Therapie mit Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS wurde anhand der Literaturrecherche und der daraus resultierenden Prävalenzspanne für aHUS, wie für den Abschnitt 3.2.3 dargelegt, ermittelt.

Für die Errechnung der Population der Erkrankten in Deutschland auf Basis der Prävalenz wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts verwendet, welcher auf dem Zensus 2011 basiert.

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. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine, Familial (Atypical) Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS). New York: McGraw - Hill Education; 2018.
2. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361(17):1676-87.
3. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014;371(7):654-66.
4. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1750-1172 (Electronic)):60.
5. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe Physiologie, 5 Blutkreislauf. Stuttgart: Thieme; 2016.
6. Haller H. Thrombotische Mikroangiopathie und Niere. Der Nephrologe. 2019;14(2):100-7.
7. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(4):554-62.
8. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(10):1844-59.
9. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. AWMF Online. 2016.
10. Jokiranta TS, Zipfel PF, Fremeaux-Bacchi V, Taylor CM, Goodship TJ, Noris M. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? Mol Immunol. 2007;44(16):3889-900.
11. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. Nephron Clin Pract. 2010;114(4):c219-35.
12. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. Semin Nephrol. 2013;33(6):479-92.
13. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. Kidney Int. 2018;94(2):408-18.

14. Haas CS, Nitschke M, Menne J, Guthoff M, Gäckler A, Bruck H, et al. Charakterisierung von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) in Deutschland. *Der Nephrologe*. 2019.
15. Beneke J, Bräsen JH, Menne J. Differenzierung thrombotischer Mikroangiopathien. *Der Nephrologe*. 2016;11(3):183-90.
16. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, Noone DG, Jungraithmayr TC, Fremeaux-Bacchi V, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(4):444-64.
17. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:15-20.
18. Bommer M, Wolfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(19):327-34.
19. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31-42.
20. Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement - their role in inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):151-65.
21. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129(21):2847-56.
22. Licht C, Ardicino G, Ariceta G, Cohen D, Cole JA, Gasteyger C, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol*. 2015;16:207.
23. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392-400.
24. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child*. 1997;76(6):518-21.
25. Burke L, Woodward L, Shah KD. aHUS and Dialysis Insights - 2016 aHUS Global Poll White Paper 2016 [<https://www.ahusallianceaction.org/graphs-insights-results-from-the-2016-ahus-global-poll/>].
26. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267-79.
27. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687-96.
28. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33-34):557-68.
29. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-47.
30. Mukherjee AA, Kandhare AD, Bodhankar SL. Evaluation of health-related quality of life in hemolytic uraemic syndrome patients treated with eculizumab: a systematic evaluation on basis of EMPRO. *Ren Fail*. 2018;40(1):107-18.
31. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976-82.
32. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012(1543-0790 (Print)).

33. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63(3):136-43.
34. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39.
35. Schönermarck U, Ries W, Schröppel B, Pape L, Dunaj-Kazmierowska M, Burst V, et al. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. *Clinical Kidney Journal*. 2019.
36. European Medicines Agency. Ultomiris® EPAR Produktinformation, Stand: 15.07.2020.
37. Kim S, Park E, Min SI, Yi NJ, Ha J, Ha IS, et al. Kidney Transplantation in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome due to Complement Factor H Deficiency: Impact of Liver Transplantation. *J Korean Med Sci*. 2018;33(1):e4.
38. Saland JM, Ruggenti P, Remuzzi G, Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):940-9.
39. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol*. 2014;29(3):329-32.
40. Remuzzi G, Ruggenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, et al. Hemolytic uremic syndrome: a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor h gene mutation. *Am J Transplant*. 2005;5(5):1146-50.
41. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL, Amore A, Brunati A, Romagnoli R, et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):759-68.
42. Cheong HI. Thrombotic microangiopathy: can liver-kidney transplantation cure aHUS? *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(10):556-7.
43. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):3.
44. Palma LM, Langman CB. Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. *J Blood Med*. 2016;7:39-72.
45. Li A, Makar RS, Hurwitz S, Uhl L, Kaufman RM, Stowell CP, et al. Treatment with or without plasma exchange for patients with acquired thrombotic microangiopathy not associated with severe ADAMTS13 deficiency: a propensity score-matched study. *Transfusion*. 2016;56(8):2069-77.
46. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(10):1967-78.
47. European Medicines Agency. Soliris® EPAR Produktinformation, Stand: 01.07.2020.
48. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061-73.
49. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-51.

50. Rodriguez E, Barrios C, Soler MJ. Should eculizumab be discontinued in patients with atypical hemolytic uremic syndrome? *Clin Kidney J.* 2017;10(3):320-2.
51. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommele A, Minetti EE, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):125.
52. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004: An open-label, multi-center clinical trial of Eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS). Clinical Study Report. 2014.
53. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003: An open-label, multi-center clinical trial of Eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. Final Clinical Study Report. 2014.
54. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):84-93.
55. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-9.
56. Gatault P, Brachet G, Ternant D, Degenne D, Recipon G, Barbet C, et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs.* 2015;7(6):1205-11.
57. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient.* 2014.
58. Royal College of Nursing. Standards for Infusion Therapy, 4. Edition. London 2016.
59. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD010367.
60. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-312: A phase 3, open-label, multicenter study of ALXN1210 in children and adolescents with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). Clinical Study Report (52-weeks analysis). 2020.
61. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Single arm study of ALXN1210 in complement inhibitor treatment-naïve adult and adolescent patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). Clinical Study Report (Initial Analysis). 2019.
62. 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.
63. Alexion Europe SAS. Ravulizumab (ALXN1210), aHUS: 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2019.
64. Kaiser K, Yount S, Webster K, Peipert JD, Cella D, Shaunfield S, et al. Präferenzstudie ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. Northwestern University Center for Outcomes Research and Education (NUCORE). 2019.
65. Peipert JD, Kulasekararaj A, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Fernandez GFA, et al. Patient Preferences for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results of a Patient Survey of Ravulizumab (Alxn1210) and Eculizumab. *HemaSphere.* 2019;3.
66. Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003;25(8):2307-35; discussion 6.
67. Orphanet (Version 5.36.0) Stand: 27.05.2020. Hämolytisch-urämisches Syndrom, atypische Form <https://www.orpha.net/consor/cgi->

[bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=779&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=aHUS&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Atypical-hemolytic-uremic-syndrome--aHUS-&title=Atypical-hemolytic-uremic-syndrome--aHUS-&search=Disease\\_Search\\_Simple2020](http://bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=779&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=aHUS&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Atypical-hemolytic-uremic-syndrome--aHUS-&title=Atypical-hemolytic-uremic-syndrome--aHUS-&search=Disease_Search_Simple2020) [

68. Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, van de Kar N, Karch H, Karpman D, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(2):113-20.
69. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH, working party from the Renal Association tBCfSiH, the British Transplantation S. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010;148(1):37-47.
70. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014.
71. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015.
72. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016.
73. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017.
74. Alexion Pharmaceuticals Inc. Patient Demographics, International aHUS Registry and Study Population, Country: Germany, Stand: Oktober 2019. 2019.
75. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol number: M11-001 - An observational, non-interventional, multi-center, multi-national study of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS Registry). 2015.
76. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Sparta G, Schmid H, Bianchetti MG, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):591-8.
77. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat.* 2010;31(6):E1445-60.
78. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *QJM.* 2016;109(1):27-33.
79. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet.* 2017;390(10095):681-96.
80. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):300-17.
81. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):557-66.
82. Bundesamt für Statistik (Schweiz). Bevölkerung in der Schweiz nach Alter und Geschlecht, Stand: 31.12.2018.
83. Statistisches Bundesamt, Destatis. Gesamtbevölkerungszahl Deutschland, Stand: 31.12.2017.
84. Statistisches Bundesamt, Destatis. Gesamtbevölkerungszahl Deutschland, Stand: 31.12.2018.
85. Alexion Pharmaceuticals Inc. Berechnungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. 2020.

86. Alexion Pharmaceuticals Inc. Patient Demographics, International aHUS Registry and Study Population, Country: Germany, Stand: Oktober 2019, Post-hoc-Analyse: Körpergewicht. 2020.
87. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln, Stand: 2018.
88. Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, Miller B, Webb NJA, Landau D. Eculizumab Safety: Five-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *Kidney Int Rep.* 2019;4(11):1568-76.

### 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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-11 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a,b</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ravulizumab (Ultomiris <sup>®</sup> )	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämisches Syndrom  Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	Kontinuierlich <sup>c</sup>	6 Monate: 7	1
			1. Jahr: 14	1
			2. Jahr: 13	1
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 13 – 14	1
Ravulizumab (Ultomiris <sup>®</sup> )	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämisches Syndrom  Körpergewicht: ≥ 20 kg	Kontinuierlich <sup>c</sup>	6 Monate: 4	1
			1. Jahr: 8	1
			2. Jahr: 6	1
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 7	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Eculizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämisches Syndrom  Körpergewicht: ≥ 10 kg bis < 40 kg	Kontinuierlich <sup>c</sup>	6 Monate: 14	1
			1. Jahr: 27	1
			2. Jahr: 26	1
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 26 – 27	1
Eculizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämisches Syndrom  Körpergewicht: ≥ 40 kg	Kontinuierlich <sup>c</sup>	6 Monate: 15	1
			1. Jahr: 28	1
			2. Jahr: 26	1
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 27	1
<p>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.</p> <p>a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, und bereits mit</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a,b</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>Eculizumab behandelten Patienten (1).</p> <p>b: Das durchschnittliche Körpergewicht eines pädiatrischen Patienten (&lt; 18 Jahre) liegt bei 35,7 kg (2) und das eines erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) bei 77,0 kg (3).</p> <p>c: Die Behandlung mit Ravulizumab ist laut Produktinformation für mindestens 6 Monate durchzuführen (1). Die Behandlung mit Eculizumab ist laut Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert (4).</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Ravulizumab**

Ravulizumab (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. 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 (1).

Das empfohlene Dosierungsschema von Ravulizumab bei Patienten mit aHUS besteht unabhängig von Art und Umfang der Vorbehandlung der Patienten aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Dabei basieren die zu verabreichenden Dosen stets auf dem aktuellen Körpergewicht der Patienten.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um  $\pm 7$  Tage vom geplanten Infusionstag variieren (ausgenommen ist die erste Erhaltungsdosis von Ravulizumab), aber die nachfolgende Dosis sollte nach dem ursprünglichen Behandlungsplan erfolgen (1). Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 bzw. 4 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 zwei Jahre einer Behandlung mit Ravulizumab kalkuliert sowie für die Mindestdauer einer Behandlung von 6 Monaten. Für die Berechnung

wird von einem rollierenden Jahr von 52 Wochen und somit insgesamt 26 bzw. 104 Wochen für die betrachteten Zeiträume ausgegangen.

### ***Körpergewicht 10 kg bis < 20 kg***

Bei pädiatrischen Patienten mit  $\geq 10$  kg bis  $< 20$  kg Körpergewicht erfolgt die Behandlung mit Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 4 Wochen, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis (1). In den ersten 6 Monaten der Behandlung (Woche 1 – 26) erhält ein Patient mit einem Körpergewicht  $< 20$  kg die erste Infusion in Form einer Initialdosis in Woche 1. Zwei Wochen darauffolgend erhält er in Woche 3 die erste Erhaltungsdosis, gefolgt von weiteren 5 Erhaltungsdosen, welche im Abstand von jeweils 4 Wochen in Woche 7, 11, 15, 19 und 23 verabreicht werden. Wird die Behandlung über 6 Monate hinaus fortgesetzt, erfolgt die Verabreichung weiterer Erhaltungsdosen in den Wochen 27, 31, 35, 39, 43, 47 und 51. Insgesamt erhält er somit in den ersten 6 Monaten sieben Behandlungen und im Fall einer Langzeitbehandlung im gesamten ersten Jahr 14 Behandlungen (eine Initialdosis und 5 bzw. 13 Erhaltungsdosen).

Im zweiten Jahr der Langzeitbehandlung (Woche 53 – 104) erhält ein Patient mit einem Körpergewicht zwischen  $\geq 10$  kg und  $< 20$  kg vier Wochen nach der letzten Behandlung im ersten Jahr (Woche 51) die erste Erhaltungsdosis in Woche 55. Anschließend erhält er alle vier Wochen weitere 12 Infusionen jeweils in Form einer Erhaltungsdosis, welche in den Wochen 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, 95, 99 und 103 verabreicht werden. Im zweiten Jahr der Behandlung erhält der Patient somit 13 Behandlungen in Form von Erhaltungsdosen. In den ersten zwei Jahren einer Behandlung mit Ravulizumab erhält der Patient im Regelfall somit insgesamt 27 Behandlungen, welche sich aus einer einmaligen Initialdosis sowie 26 Erhaltungsdosen zusammensetzen. Pro Patient sind bei einer Langzeitbehandlung mit Ravulizumab somit durchschnittlich 13 – 14 Behandlungen im Jahr nötig.

### ***Körpergewicht $\geq 20$ kg***

Die Erhaltungsdosen müssen bei Patienten ab 20 kg Körpergewicht jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis (1).

In den ersten 6 Monaten der Behandlung (Woche 1 – 26) erhält ein Patient mit einem Körpergewicht ab 20 kg die erste Infusion in Form einer Initialdosis in Woche 1. Zwei Wochen darauffolgend erhält er in Woche 3 die erste Erhaltungsdosis, gefolgt von weiteren 2 Erhaltungsdosen, welche im Abstand von jeweils 8 Wochen in Woche 11 und 19 verabreicht werden. Wird die Behandlung mit Ravulizumab im Rahmen einer Langzeitbehandlung über 6 Monate hinaus fortgesetzt, erfolgt die Verabreichung weiterer Erhaltungsdosen in den Wochen 27, 35, 43 und 51. Insgesamt erhält der Patient somit in den ersten 6 Monaten vier Behandlungen und im Fall einer Langzeitbehandlung im gesamten ersten Jahr acht Behandlungen (eine Initialdosis und 3 bzw. 7 Erhaltungsdosen).

Im zweiten Jahr der Langzeitbehandlung (Woche 53 – 104) erhält ein Patient mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg 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. In den ersten zwei Jahren einer Langzeitbehandlung mit Ravulizumab erhält der Patient im Regelfall somit insgesamt 14 Behandlungen, welche sich aus einer einmaligen Initialdosis sowie 13 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 aHUS. Die Eculizumab-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (4). Die Eculizumab-Behandlung erfolgt mittels intravenöser Infusion, die über 25 – 45 Minuten verabreicht wird. Somit kann pro Behandlung eine Dauer von 1 Tag angenommen werden (4).

#### ***Körpergewicht 10 kg bis < 40 kg***

Bei Kindern und Jugendlichen mit aHUS mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und < 40 kg wird Eculizumab gewichtsabhängig verabreicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg erfolgt in der Induktionsphase in Woche 1 eine Behandlung mit Eculizumab. In der Erhaltungsphase werden die Patienten alle zwei Wochen behandelt, beginnend in Woche 2 (4). Daher ergibt sich für die Patienten in den ersten 6 Monaten (Woche 1 – 26) eine Anzahl von 14 Behandlungen (1 Dosis in der Induktionsphase und 13 Dosen in der Erhaltungsphase). Für die Behandlung im ersten Jahr erhöht sich die Anzahl der Behandlungen um weitere 13 Erhaltungsdosen auf insgesamt 27 Behandlungen im ersten Jahr. Ab dem zweiten Jahr erhält ein Patient 26 Behandlungen pro Jahr (Erhaltungsphase). Bezogen auf die ersten zwei Jahre einer Behandlung mit Eculizumab sind somit pro Patient durchschnittlich 26 – 27 Behandlungen im Jahr nötig. Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis < 40 kg erhalten in der Induktionsphase (Woche 1 und Woche 2) wöchentlich jeweils eine Behandlung. In der Erhaltungsphase, beginnend in Woche 3, erhalten die Patienten alle 2 Wochen Eculizumab (4). Für die Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und < 40 kg ergibt sich daraus in den ersten 6 Monaten (Woche 1 – 26) eine Anzahl von 14 Behandlungen (2 Dosen in der Induktionsphase und 12 Dosen in der Erhaltungsphase). Für die Behandlung im ersten Jahr erhöht sich die Anzahl der Behandlungen um weitere 13 Erhaltungsdosen auf insgesamt 27 Behandlungen im ersten Jahr. Ab dem zweiten Jahr erhält ein Patient 26 Behandlungen pro Jahr (Erhaltungsphase). Bezogen auf die ersten zwei Jahre einer Behandlung mit Eculizumab sind somit pro Patient durchschnittlich 26 – 27 Behandlungen im Jahr nötig.

#### ***Körpergewicht ≥ 40 kg***

Das Dosierungsschema zur Behandlung von aHUS bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) und Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt (4):

- Induktionsphase: Induktionsdosis Eculizumab als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten einmal wöchentlich in den ersten vier Wochen verabreicht wird.

- Erhaltungsphase: Erhaltungsdosis Eculizumab als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von Erhaltungsdosen von Eculizumab als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten alle  $14 \pm 2$  Tage verabreicht werden.

Aus diesem Dosierungsschema ergibt sich für die Behandlung mit Eculizumab von Patienten ab 40 kg Körpergewicht pro Patient in den ersten 6 Monaten (Woche 1 – 26) eine Anzahl von 15 Behandlungen (4 Dosen der Induktionsphase und 11 Dosen in der Erhaltungsphase). Für die Behandlung im ersten Jahr erhöht sich die Anzahl der Behandlungen um weitere 13 Erhaltungsdosen auf insgesamt 28 Behandlungen im ersten Jahr. Ab dem zweiten Jahr erhält der Patient 26 Behandlungen pro Jahr (Erhaltungsphase). Bezogen auf die ersten beiden Jahre einer Behandlung mit Eculizumab sind somit pro Patient durchschnittlich 27 Behandlungen im Jahr nötig.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b, c</sup>	Behandlungsmodus <sup>d</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämischen Syndrom  Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	Kontinuierlich	6 Monate: 7
			1. Jahr: 14
			2. Jahr: 13
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 13 – 14
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämischen Syndrom  Körpergewicht: ≥ 20 kg	Kontinuierlich	6 Monate: 4
			1. Jahr: 8
			2. Jahr: 6
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 7
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämischen Syndrom  Körpergewicht: 10 kg bis < 40 kg	Kontinuierlich	6 Monate: 14
			1. Jahr: 27
			2. Jahr: 26
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 26 – 27
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämischen Syndrom  Körpergewicht: ≥ 40 kg	Kontinuierlich	6 Monate: 15
			1. Jahr: 28
			2. Jahr: 26
			Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 27
<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> <p>a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, und bereits mit Eculizumab behandelten Patienten (1).</p> <p>b: Es wurde für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>c: Das durchschnittliche Körpergewicht eines pädiatrischen Patienten (&lt; 18 Jahre) liegt bei 35,7 kg (2) und</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b, c</sup>	Behandlungsmodus <sup>d</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
das eines erwachsenen Patienten ( $\geq 18$ Jahre) bei 77,0 kg (3).			
d: Die Behandlung mit Ravulizumab ist laut Produktinformation für mindestens 6 Monate durchzuführen (1). Die Behandlung mit Eculizumab ist laut Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert (4).			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämischem Syndrom  Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	6 Monate: 7	Initialdosis (Woche 1): 600 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 4 Wochen): 600 mg  Durchschnitt: 600 mg	Initialdosis: 600 mg  +  6 Erhaltungsdosen: 3.600 mg  = 4.200 mg
		1. Jahr: 14	Initialdosis (Woche 1): 600 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle	Initialdosis: 600 mg  +  13 Erhaltungsdosen: 7.800 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			4 Wochen): 600 mg	= 8.400 mg
		2. Jahr: 13	Erhaltungsdosis (ab Woche 55 alle 4 Wochen): 600 mg	13 Erhaltungsdosen: 7.800 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 13 – 14	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen: 600 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  7.800 mg – 8.400 mg
Ravulizumab (Ultomiris <sup>®</sup> )	Patienten mit atypischem hämolytisch- urämischem Syndrom  Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	6 Monate: 4	Initialdosis (Woche 1): 900 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 2.100 mg  Durchschnitt: 1.800 mg	Initialdosis: 900 mg  +  3 Erhaltungsdosen: 6.300 mg  = 7.200 mg
		1. Jahr: 8	Initialdosis (Woche 1): 900 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 2.100 mg	Initialdosis: 900 mg  +  7 Erhaltungsdosen: 14.700 mg  = 15.600 mg
		2. Jahr: 6	Erhaltungsdosis (ab Woche 59 alle 8 Wochen): 2.100 mg	6 Erhaltungsdosen: 12.600 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 7	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen: 2.014 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  14.100 mg
		6 Monate: 4	Initialdosis	Initialdosis: 1.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
(Ultomiris®)	atypischem hämolytisch-urämisches Syndrom  Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg		(Woche 1): 1.200 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 2.700 mg  Durchschnitt: 2.325 mg	+  3 Erhaltungsdosen: 8.100 mg  = 9.300 mg
		1. Jahr: 8	Initialdosis (Woche 1): 1.200 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 2.700 mg	Initialdosis: 1.200 mg  +  7 Erhaltungsdosen: 18.900 mg  = 20.100 mg
		2. Jahr: 6	Erhaltungsdosis (ab Woche 59 alle 8 Wochen): 2.700 mg	6 Erhaltungsdosen: 16.200 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 7	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen: 2.593 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  18.150 mg
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämisches Syndrom  Körpergewicht: 40 kg bis < 60 kg	6 Monate: 4	Initialdosis (Woche 1): 2.400 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 3.000 mg  Durchschnitt: 2.850 mg	Initialdosis: 2.400 mg  +  3 Erhaltungsdosen: 9.000 mg  = 11.400 mg
		1. Jahr: 8	Initialdosis (Woche 1): 2.400 mg	Initialdosis: 2.400 mg  +

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 3.000 mg	7 Erhaltungsdosen: 21.000 mg = 23.400 mg
		2. Jahr: 6	Erhaltungsdosis (ab Woche 59 alle 8 Wochen): 3.000 mg	6 Erhaltungsdosen: 18.000 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 7	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen: 2.957 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 20.700 mg
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 60 kg bis < 100 kg	6 Monate: 4	Initialdosis (Woche 1): 2.700 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 3.300 mg  Durchschnitt: 3.150 mg	Initialdosis: 2.700 mg + 3 Erhaltungsdosen: 9.900 mg = 12.600 mg
		1. Jahr: 8	Initialdosis (Woche 1): 2.700 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 3.300 mg	Initialdosis: 2.700 mg + 7 Erhaltungsdosen: 23.100 mg = 25.800 mg
		2. Jahr: 6	Erhaltungsdosis (ab Woche 59 alle 8 Wochen): 3.300 mg	6 Erhaltungsdosen: 19.800 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 7	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen:	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren: 22.800 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			3.257 mg	
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: ≥ 100 kg	6 Monate: 4	Initialdosis (Woche 1): 3.000 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 3.600 mg  Durchschnitt: 3.450 mg	Initialdosis: 3.000 mg  +  3 Erhaltungsdosen: 10.800 mg  = 13.800 mg
		1. Jahr: 8	Initialdosis (Woche 1): 3.000 mg  Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 8 Wochen): 3.600 mg	Initialdosis: 3.000 mg  +  7 Erhaltungsdosen: 25.200 mg  = 28.200 mg
		2. Jahr: 6	Erhaltungsdosis (ab Woche 59 alle 8 Wochen): 3.600 mg	6 Erhaltungsdosen: 21.600 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 7	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen: 3.557 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  24.900 mg
		<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	6 Monate: 14	Induktionsphase (wöchentlich in Woche 1): 600 mg  Erhaltungsphase (ab Woche 2 alle 2 Wochen): 300 mg	Induktionsphase (1 Dosis): 600 mg  +  Erhaltungsphase (13 Dosen): 3.900 mg  = 4.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Durchschnitt: 321 mg	
		1. Jahr: 27	Induktionsphase (wöchentlich in Woche 1): 600 mg  Erhaltungsphase (ab Woche 2 alle 2 Wochen): 300 mg	Induktionsphase (1 Dosis): 600 mg  +  Erhaltungsphase (26 Dosen): 7.800 mg  = 8.400 mg
		2. Jahr: 26	Erhaltungsphase (ab Woche 53 alle 2 Wochen): 1.200 mg	Erhaltungsphase (26 Dosen): 7.800 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 26 – 27	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 1 Dosis in der Induktionsphase und 52 Dosen in der Erhaltungsphase: 306 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  7.947 – 8.253 mg
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	6 Monate: 14	Induktionsphase (wöchentlich in Woche 1 und Woche 2): 600 mg  Erhaltungsphase (ab Woche 3 alle 2 Wochen): 600 mg  Durchschnitt: 600 mg	Induktionsphase (2 Dosen): 1.200 mg  +  Erhaltungsphase (12 Dosen): 7.200 mg  = 8.400 mg
		1. Jahr: 27	Induktionsphase (wöchentlich in Woche 1 und Woche 2): 600 mg	Induktionsphase (2 Dosen): 1.200 mg  +  Erhaltungsphase (25 Dosen):

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Erhaltungsphase (ab Woche 3 alle 2 Wochen): 600 mg	15.000 mg = 16.200 mg
		2. Jahr: 26	Erhaltungsphase (ab Woche 53 alle 2 Wochen): 600 mg	Erhaltungsphase (26 Dosen): 15.600 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 26 – 27	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 2 Dosen in der Induktionsphase und 51 Dosen in der Erhaltungsphase: 600 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  15.600 – 16.200 mg
Eculizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg	6 Monate: 14	Induktionsphase (wöchentlich in Woche 1 und Woche 2): 600 mg  Erhaltungsphase (ab Woche 3 alle 2 Wochen): 900 mg  Durchschnitt: 857 mg	Induktionsphase (2 Dosen): 1.200 mg  +  Erhaltungsphase (12 Dosen): 10.800 mg  = 12.000 mg
		1. Jahr: 27	Induktionsphase (wöchentlich in Woche 1 und Woche 2): 600 mg  Erhaltungsphase (ab Woche 3 alle 2 Wochen): 900 mg	Induktionsphase (2 Dosen): 1.200 mg  +  Erhaltungsphase (25 Dosen): 22.500 mg  = 23.700 mg
		2. Jahr: 26	Erhaltungsphase (ab Woche 53 alle 2 Wochen):	Erhaltungsphase (26 Dosen): 23.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			900 mg	
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 26 – 27	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 2 Dosen in der Induktionsphase und 51 Dosen in der Erhaltungsphase: 889 mg	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  23.106 – 23.994 mg
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: ≥ 40 kg	6 Monate: 15	Induktionsphase (wöchentlich in den ersten vier Wochen): 900 mg  Erhaltungsphase (ab Woche 5 alle 2 Wochen): 1.200 mg  Durchschnitt: 1.120 mg	Induktionsphase (4 Dosen): 3.600 mg + Erhaltungsphase (11 Dosen): 13.200 mg  = 16.800 mg
		1. Jahr: 28	Induktionsphase (wöchentlich in den ersten vier Wochen): 900 mg  Erhaltungsphase (ab Woche 5 alle 2 Wochen): 1.200 mg	Induktionsphase (4 Dosen): 3.600 mg + Erhaltungsphase (24 Dosen): 28.800 mg  = 32.400 mg
		2. Jahr: 26	Erhaltungsphase (ab Woche 53 alle 2 Wochen): 1.200 mg	Erhaltungsphase (26 Dosen): 31.200 mg
		Durchschnitt der ersten zwei Jahre: 27	Durchschnitt aus der Gesamtanzahl von 4 Dosen in der Induktionsphase und 50 Dosen in der Erhaltungsphase:	Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren:  31.800 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1.178 mg	
<p>a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, und bereits mit Eculizumab behandelten Patienten (1).</p> <p>b: Das durchschnittliche Körpergewicht eines pädiatrischen Patienten (&lt; 18 Jahre) liegt bei 35,7 kg (2) und das eines erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) bei 77,0 kg (3).</p> <p>c: Die Behandlung mit Ravulizumab ist laut Produktinformation für mindestens 6 Monate durchzuführen (1). Die Behandlung mit Eculizumab ist laut Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert (4).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Jahresverbrauchs pro Patient für Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab basiert auf den Inhalten der jeweils aktuellen Produktinformation (1, 4). Da jede Behandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Um eine direkte Vergleichbarkeit von Ravulizumab und Eculizumab zu gewährleisten, wurden für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab zusätzlich auch Angaben zum Verbrauch für eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten gemacht. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Eculizumab-Behandlung gemäß Produktinformation als lebenslange Behandlung empfohlen ist, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (4).

## Ravulizumab

Tabelle 3-14: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab

Körpergewicht in kg	Initialdosis in mg	Erhaltungsdosis in mg
10 bis < 20	600	600 alle 4 Wochen
20 bis < 30	900	2.100 alle 8 Wochen
30 bis < 40	1.200	2.700 alle 8 Wochen
40 bis < 60	2.400	3.000 alle 8 Wochen
60 bis < 100	2.700	3.300 alle 8 Wochen
≥ 100	3.000	3.600 alle 8 Wochen

Die Ravulizumab-Dosierung erfolgt gemäß der Produktinformation körperlsgewichtsabhängig (1). Tabelle 3-14 fasst das Dosierungsschema für Ravulizumab zusammen. In Tabelle 3-13 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Ravulizumab für alle Gewichtsgruppen dargestellt.

### ***Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 10$ kg bis $< 20$ kg***

Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von  $< 20$  kg, bei denen eine Langzeittherapie erforderlich ist, haben pro Jahr durchschnittlich 13 oder 14 Behandlungen. Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt bei 7.800 mg bis 8.400 mg (siehe Tabelle 3-13). Patienten  $< 20$  kg, bei denen die Behandlung über die in der Produktinformation genannte Mindestdauer von 6 Monaten durchgeführt wird, benötigen 7 Behandlungen, sodass der Jahresverbrauch in diesen Fällen 4.200 mg Ravulizumab beträgt.

### ***Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 20$ kg***

Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg, bei denen eine Langzeitbehandlung mit Ravulizumab erforderlich ist, werden pro Jahr durchschnittlich 7-mal behandelt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis  $< 30$  kg liegt der durchschnittliche Verbrauch pro Jahr dabei bei 14.100 mg Ravulizumab. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg bis  $< 40$  kg liegt der durchschnittliche Jahresverbrauch mit 7 Behandlungen bei 18.150 mg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg bis  $< 60$  kg bei 20.700 mg Ravulizumab. Patienten mit einem Körpergewicht von 60 kg bis  $< 100$  kg werden pro Jahr mit 22.800 mg Ravulizumab behandelt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 100$  kg liegt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Langzeitbehandlung bei 24.900 mg Ravulizumab (siehe Tabelle 3-13). Laut der repräsentativen Studie KiGGS des Robert Koch-Institut von 2007 lag das durchschnittliche Körpergewicht für unter 18-Jährige bei 35,7 kg (2), ein durchschnittlicher pädiatrischer Patient wird bei einer Langzeitbehandlung daher pro Jahr mit 18.150 mg Ravulizumab behandelt. Im Jahr 2017 lag das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Person in Deutschland laut Statistischem Bundesamt bei 77,0 kg (3), ein durchschnittlicher erwachsener Patient verbraucht bei einer Langzeitbehandlung daher pro Jahr 22.800 mg Ravulizumab (siehe Tabelle 3-13).

Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg, bei denen die Behandlung mit Ravulizumab über die in der Produktinformation genannte Mindestdauer von 6 Monaten durchgeführt wird, erhalten pro Jahr 4 Behandlungen. Für einen durchschnittlichen pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 35,7 kg liegt der Jahresverbrauch dabei bei 9.300 mg. Bei einem durchschnittlichen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 77,0 kg werden bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten 12.600 mg Ravulizumab verbraucht.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab**

Tabelle 3-15: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Eculizumab

Körpergewicht in kg	Induktionsphase	Erhaltungsphase
10 bis $< 20$	600 mg wöchentlich x 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen

Körpergewicht in kg	Induktionsphase	Erhaltungsphase
20 bis < 30	600 mg wöchentlich x 2	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
30 bis < 40	600 mg wöchentlich x 2	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
≥ 40	900 mg wöchentlich x 4	1.200 mg in Woche 5; dann 1.200 mg alle 2 Wochen

Die Eculizumab-Behandlung erfolgt laut Produktinformation für Patienten unter 40 kg in Abhängigkeit des Körpergewichts der Patienten und für Patienten mit  $\geq 40$  kg mit einer einheitlichen Dosierung (4). Tabelle 3-15 zeigt das Dosierungsschema für alle Gewichtsgruppen für Eculizumab. Eine Übersicht über den Jahresverbrauch aller Gewichtsgruppen pro Patient ist in Tabelle 3-13 dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit von Ravulizumab und Eculizumab, wurden für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab zusätzlich jeweils auch Angaben zum Verbrauch für eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten gemacht. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Eculizumab-Behandlung gemäß Produktinformation als lebenslange Behandlung empfohlen ist, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (4).

#### ***Körpergewicht 10 kg bis < 40 kg***

Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 40 kg werden bei der gemäß Produktinformation vorgesehenen lebenslangen Therapie im Jahr durchschnittlich 26- bis 27-mal mit Eculizumab behandelt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 bis < 20 kg liegt der Jahresverbrauch bei 7.947 mg bis 8.253 mg. Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis < 30 kg werden jährlich mit 15.600 mg bis 16.200 mg Eculizumab behandelt. Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg bis < 40 kg werden pro Jahr mit 23.106 mg bis 23.994 mg Eculizumab behandelt. Laut der repräsentativen Studie KiGGS des Robert Koch-Institut von 2007 lag das durchschnittliche Körpergewicht für unter 18-Jährige bei 35,7 kg (2), ein durchschnittlicher pädiatrischer Patient wird daher pro Jahr mit 23.106 mg bis 23.994 mg Ravulizumab behandelt (siehe Tabelle 3-13).

Bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten wären bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 40 kg 14 Behandlungen mit Eculizumab notwendig. Für einen durchschnittlichen pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 35,7 kg würde der entsprechende Verbrauch somit 12.000 mg Eculizumab betragen.

#### ***Körpergewicht $\geq 40$ kg***

Ab einem Körpergewicht von 40 kg werden Patienten bei der gemäß Produktinformation vorgesehenen lebenslangen Therapie durchschnittlich pro Jahr 27-mal mit Eculizumab behandelt. Der Jahresverbrauch von Eculizumab eines Patienten liegt dabei bei 31.800 mg. Im Jahr 2017 lag das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Person in Deutschland laut Statistischem Bundesamt bei 77,0 kg (3), ein durchschnittlicher erwachsener Patient verbraucht daher pro Jahr 31.800 mg Ravulizumab (siehe Tabelle 3-13).

Bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten wären bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg 15 Behandlungen mit Eculizumab notwendig. Für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht von 77,0 kg würde der entsprechende Verbrauch somit bei 16.800 mg Eculizumab liegen.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup></b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup></b>
Ravulizumab (Ultomiris <sup>®</sup> )	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab.  Eine Durchstechflasche pro Packung  Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.133,09 €	5.131,32 €  (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Eculizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab.  Eine Durchstechflasche pro Packung.  Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.729,44 €	5.392,58 €  (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 335,09 €)
a: 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 %.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Laut Produktinformation von Ravulizumab (Ultomiris<sup>®</sup>) enthält eine Durchstechflasche mit 30 ml Ravulizumab 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1). Laut Produktinformation von Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) enthält eine Durchstechflasche mit 30 ml Eculizumab 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (4). Dabei ist pro Packung jeweils eine Durchstechflasche enthalten.

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2020) entnommen. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Ultomiris<sup>®</sup> 5.133,09 Euro und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris<sup>®</sup> 5.729,44 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (Ultomiris<sup>®</sup>: entfällt, Soliris<sup>®</sup>: 335,09 Euro) ergeben sich für Ultomiris<sup>®</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 5.131,32 Euro und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris<sup>®</sup> von 5.392,58 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 Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 Fachinformation 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Ravulizumab (Ultomiris®)	Nicht zutreffend.			
Eculizumab (Soliris®)	Nicht zutreffend.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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<sup>®</sup> als auch Soliris<sup>®</sup> müssen lediglich auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Ultomiris<sup>®</sup> und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris<sup>®</sup> entsprechend der Produktinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen (5).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient). Darstellung der Berechnung in (6)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>b,c</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>c</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 600 mg:  71.838,48 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen à 600 mg:  71.838,48 €
	Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	Kosten für Ultomiris® für 13 – 14 Behandlungen à 600 mg:  133.414,32 € – 143.676,96 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 13 – 14 Behandlungen à 600 mg:  133.414,32 € – 143.676,96 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 1.800 mg:  123.151,68 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 1.800 mg:  123.151,68 €
	Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>b, c</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>c</sup>
		durchschnittlich à 2.014 mg:  241.172,04 €			durchschnittlich à 2.014 mg:  241.172,04 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 2.325 mg:  159.070,92 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 2.325 mg:  159.070,92 €
		Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 2.593 mg:  313.010,52 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 2.593 mg:  313.010,52 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 40 kg bis < 60 kg	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 2.850 mg:  194.990,16 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 2.850 mg:  194.990,16 €
		Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 2.957 mg:  354.061,08 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 2.957 mg:  354.061,08 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 60 kg bis < 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 3.150 mg:  215.515,44 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 3.150 mg:  215.515,44 €
		Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>b, c</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>c</sup>
		durchschnittlich à 3.257 mg:  389.980,32 €			durchschnittlich à 3.257 mg:  389.980,32 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: ≥ 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 3.450 mg:  236.040,72 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 4 Behandlungen durchschnittlich à 3.450 mg:  236.040,72 €
		Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 3.557 mg:  425.899,56 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Ultomiris® für 7 Behandlungen durchschnittlich à 3.557 mg:  425.899,56 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	Kosten für Soliris® für 14 Behandlungen durchschnittlich à 321 mg:  80.888,70 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 14 Behandlungen durchschnittlich à 321 mg:  80.888,70 €
		Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen durchschnittlich à 306 mg:  145.599,66 € – 150.992,24 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen durchschnittlich à 306 mg:  145.599,66 € – 150.992,24 €
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom	Kosten für Soliris® für 14 Behandlungen durchschnittlich à 600 mg:	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 14 Behandlungen durchschnittlich à 600 mg:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>b, c</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>c</sup>
	Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	150.992,24 €			150.992,24 €
		Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen durchschnittlich à 600 mg:  280.414,16 € – 291.199,32 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen durchschnittlich à 600 mg:  280.414,16 € – 291.199,32 €
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg	Kosten für Soliris® für 14 Behandlungen durchschnittlich à 857 mg:  215.703,20 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 14 Behandlungen durchschnittlich à 857 mg:  215.703,20 €
		Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen durchschnittlich à 889 mg:  420.621,24 € – 431.406,40 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 26 – 27 Behandlungen durchschnittlich à 889 mg:  420.621,24 € – 431.406,40 €
Eculizumab (Soliris®)	Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom  Körpergewicht ≥ 40 kg	Kosten für Soliris® für 15 Behandlungen durchschnittlich à 1.120 mg  301.984,48 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 15 Behandlungen durchschnittlich à 1.120 mg  301.984,48 €
		Kosten für Soliris® für 27 Behandlungen durchschnittlich à 1.178 mg	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Kosten für Soliris® für 27 Behandlungen durchschnittlich à 1.178 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>b, c</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>c</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>c</sup>
		571.613,48 €			571.613,48 €
<p>a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, und bereits mit Eculizumab behandelten Patienten (1).</p> <p>b: Die Behandlung mit Ravulizumab ist laut Produktinformation für mindestens 6 Monate durchzuführen (1). Die Behandlung mit Eculizumab ist laut Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert (4).</p> <p>c: 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>					

### 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<sup>®</sup>) 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 (1).

#### Aktuelle Versorgungssituation

Derzeit ist neben Ravulizumab der Komplementinhibitor Eculizumab die einzige andere zugelassene spezifische medikamentöse Therapie für aHUS. Andere Therapieoptionen sind, wie zuvor beschrieben, rein supportiv bzw. nicht evidenz-basiert und wirken nicht direkt der ursprünglichen Komplikation, dem terminalen Nierenversagen, entgegen. Durch die Behandlung mit Eculizumab hat sich die Situation Betroffener heutzutage grundlegend verbessert. Unter Eculizumab sind Mortalität und terminale Nierenerkrankungen deutlich reduziert (7-9).

Eine Analyse von Daten des globalen aHUS-Registers in Deutschland von Oktober 2019 zeigte, dass 68,2 % der Studienteilnehmer zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits mit Eculizumab behandelt worden waren, während 31,8 % noch nie mit Eculizumab behandelt wurden (10). Aufgrund der sehr ähnlichen Anwendungsgebiete von Ravulizumab und Eculizumab kommen prinzipiell alle mit Eculizumab behandelten 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**

Für aHUS-Patienten liegen keine Daten zur Patientenpräferenz vor. Die Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s bei PNH-Patienten zur Behandlung mit Eculizumab sowie Ravulizumab zeigen jedoch, 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 (11). 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 Produktinformation 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-aHUS-311 kam es bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten zu einer Überempfindlichkeitsreaktion, deren Zusammenhang mit der Studienmedikation allerdings als unwahrscheinlich eingestuft wurde. In den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 war eine Überempfindlichkeit gegen irgendeinen Bestandteil des Studienmedikaments, einschließlich Überempfindlichkeit gegen murine Proteine, ein Ausschlusskriterium.

Aufgrund des Wirkmechanismus erhöhen Ravulizumab wie auch Eculizumab das Risiko der Patienten für eine Meningokokkeninfektion bzw. -sepsis (*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 Antibiotikaprophylaxe erhalten. Auch bei Patienten mit einer nicht ausbehandelten *Neisseria meningitidis* Infektion zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung ist eine Therapie mit Ravulizumab kontraindiziert (1). In der klinischen Studie

ALXN1210-aHUS-311 wurden 5 Patienten aufgrund eines nicht ausreichenden Impfschutzes bzw. Prophylaxe ausgeschlossen. In der klinischen Studie ALXN-aHUS-312 wurden keine Patienten aufgrund eines nicht ausreichenden Impfschutzes bzw. Prophylaxe 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. Für ältere Patienten ( $\geq 65$  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 (1).

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 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 Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen. Patienten sollten mit Informationen der Packungsbeilage versorgt werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwere Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu verstärken. Ärzte sollten Patienten im Hinblick auf die Prävention von Gonorrhö beraten (1).

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken-Infektionen geimpft sein und müssen die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe strikt einhalten.

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).

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).

Auf Basis der besonderen Patientenpopulationen ist eine Reduktion des zu erwartenden Versorgungsanteils von Ravulizumab vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter durch Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft oder Stillzeit wahrscheinlich.

### **Therapieabbrüche**

In den Zulassungsstudien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 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 der Studie ALXN1210-aHUS-311 brachen 9 Patienten (15,5 %) während der initialen Evaluationsperiode die Behandlung mit Ravulizumab vorzeitig ab. Zwei Patienten wurden nachträglich als nicht für die Studie geeignet erachtet und 1 Patient wurde aufgrund von Protokollverletzungen ausgeschlossen. Drei Patienten (5,2 %) hatten ein unerwünschtes Ereignis, von denen zwei als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend erachtet wurden. Das dritte UE wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung stehend erachtet. Ein Patient wurde nach Entscheidung des Prüfarztes aus der Studie genommen und zwei Patienten verstarben. In Kohorte 1 der Studie ALXN-aHUS-312, in der pädiatrische Patienten untersucht wurden, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, brach ein Patient (5,5 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf Veranlassung des Prüfarztes die Therapie ab. Drei Patienten wurde nachträglich als nicht für die Studie geeignet erachtet. In Kohorte 2 der Studie ALXN-aHUS-312, in der pädiatrische Patienten untersucht wurden, die zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt worden waren, brach keiner der Patienten die Behandlung mit Ravulizumab 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 oder renalen 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 sowohl im ambulanten als auch stationären 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 3.3.1 bis 3.3.6 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.*

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen den Produktinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab entnommen (1, 4). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2020) verfügbaren Daten berechnet.

### **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 0 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. European Medicines Agency. Ultomiris® EPAR Produktinformation, Stand: 15.07.2020.
2. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;50(5-6):659-69.
3. Statistisches Bundesamt, Destatis. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017.
4. European Medicines Agency. Soliris® EPAR Produktinformation, Stand: 01.07.2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 06.02.2020.
6. Alexion Pharmaceuticals Inc. Berechnung Jahrestherapiekosten für die GKV. 2020.
7. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia. 2015;35(5):421-47.
8. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int. 2015;87(5):1061-73.
9. Palma LM, Langman CB. Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. J Blood Med. 2016;7:39-72.
10. Alexion Pharmaceuticals Inc. Patient Demographics, International aHUS Registry and Study Population, Country: Germany, Stand: Oktober 2019. 2019.
11. Kaiser K, Yount S, Webster K, Peipert JD, Cella D, Shaunfield S, et al. Präferenzstudie ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. Northwestern University Center for Outcomes Research and Education (NUCORE). 2019.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Produktinformation (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 auftretenden 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 oder Nierenerkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### ***Dosierung***

##### ***Erwachsene aHUS-Patienten***

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 3-21 dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von  $\geq 18$  Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um  $\pm 7$  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, wie in Tabelle 3-21 gezeigt.

Tabelle 3-21: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab

<b>Bereich des Körpergewichts (kg)</b>	<b>Initialdosis (mg)</b>	<b>Erhaltungsdosis (mg) <sup>a</sup></b>	<b>Dosierungsintervall</b>
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000	Alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300	Alle 8 Wochen
≥ 100	3.000	3.600	Alle 8 Wochen
a: Die Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.			

Es liegen keine Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Ravulizumab und einer PE/PI (Plasmapherese oder Plasmaaustausch, oder Infusion von gefrorenem Frischplasma) vor. Die Anwendung einer PE/PI könnte die Ravulizumab-Serumspiegel reduzieren.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

### ***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  $\geq 40$  kg werden gemäß den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene behandelt. Die nach dem Körpergewicht bemessenen Dosen und Dosierungsintervalle für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 40$  kg sind in Tabelle 3-22 gezeigt.

Tabelle 3-22: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg

Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg) <sup>a</sup>	Dosierungsintervall
$\geq 10$ bis $< 20$	600	600	Alle 4 Wochen
$\geq 20$ bis $< 30$	900	2.100	Alle 8 Wochen
$\geq 30$ bis $< 40$	1.200	2.700	Alle 8 Wochen

a: Die Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Die Daten zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg sind begrenzt. Die aktuell vorliegenden Daten sind in der Produktinformation beschrieben, aber es können keine Dosierungsempfehlungen für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg gegeben werden.

*Art der Anwendung*

Nur zur intravenösen Infusion. Ultomiris<sup>®</sup> muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Das Arzneimittel muss durch einen 0,2- $\mu$ m-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.

Ultomiris muss vor der Verabreichung verdünnt und als intravenöse Infusion über einen Mindestzeitraum von 1,7 bis 2,4 Stunden, abhängig vom Körpergewicht, verabreicht werden (siehe Tabelle 3-23 unten).

Tabelle 3-23: Infusionsrate

Bereich des Körpergewichts (kg) <sup>a</sup>	Initialdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
$\geq 10$ bis $< 20$	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
$\geq 20$ bis $< 30$	900	86 (1,5)	2.100	194 (3,3)
$\geq 30$ bis $< 40$	1.200	77 (1,3)	2.700	167 (2,8)
$\geq 40$ bis $< 60$	2.400	114 (1,9)	3.000	140 (2,4)
$\geq 60$ bis $< 100$	2.700	102 (1,7)	3.300	120 (2,0)
$\geq 100$	3.000	108 (1,8)	3.600	132 (2,2)

a: Körpergewicht zum Zeitpunkt der Behandlung.

**Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

***Schwere Meningokokkeninfektion***

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenenerkrankung 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***

Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit aHUS mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen.

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

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen.

### ***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. Es 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 der klinischen Prüfung kam es bei 4 von 89 aHUS-Patienten zu leicht ausgeprägten und vorübergehenden Infusionsreaktionen [z. B. Schmerzen im unteren Rückenbereich, Abfall des Blutdrucks, Blutdruckanstieg, Gliederbeschwerden, Arzneimittelüberempfindlichkeit (allergische Reaktion) und Dysgeusie (Geschmacksstörung)]. 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 bei aHUS***

Es liegen keine spezifischen Daten zum Absetzen von Ravulizumab vor. In einer prospektiven Langzeit-Beobachtungsstudie führte das Absetzen der Behandlung mit dem Komplement-C5-Inhibitor (Eculizumab) zu einer 13,5-fach höheren Rate von TMA-Rezidiven und es bestand eine Tendenz zur Abnahme der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten, die die Behandlung fortsetzten.

Wenn Patienten die Behandlung mit Ravulizumab absetzen müssen, sollten sie fortlaufend engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer TMA überwacht werden. Es ist jedoch

möglich, dass eine Überwachung nicht ausreicht, um schwere TMA-Komplikationen vorherzusagen oder ihnen vorzubeugen.

Komplikationen durch eine TMA nach dem Absetzen der Behandlung lassen sich anhand einer der folgenden Beobachtungen identifizieren:

(i) Mindestens zwei der folgenden Laborbefunde liegen gleichzeitig vor: eine Abnahme der Thrombozytenzahl um mindestens 25 % im Vergleich zu entweder der Ausgangs- oder höchsten Thrombozytenzahl während der Ravulizumab-Behandlung; Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der Ravulizumab-Behandlung; oder Anstieg des Serum-LDH um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der Ravulizumab-Behandlung (die Ergebnisse sollten durch eine zweite Messung bestätigt werden) oder

(ii) eines der folgenden Symptome einer TMA: Veränderung des mentalen Zustandes oder Krampfanfälle oder andere extrarenale Manifestationen einer TMA, einschließlich kardiovaskuläre Anomalien, Perikarditis, gastrointestinale Symptome/Diarrhoe oder Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von Ravulizumab Komplikationen durch eine TMA auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Ravulizumab-Behandlung mit der beschriebenen Initial- und Erhaltungsdosis in Erwägung zu ziehen.

### ***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***

Gebärfähige Frauen müssen 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 nicht-klinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab

durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). 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 potentiell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

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 nicht-klinischen 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 übergehen 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<sup>®</sup> 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.

### **Pharmazeutische Angaben**

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Ultomiris<sup>®</sup> enthält Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für

Injektionszwecke.

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.

Die Dauer der Haltbarkeit des Arzneimittels beträgt 2 Jahre. 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.

Das Arzneimittel ist im Kühlschrank zu lagern (2 °C – 8 °C) und darf nicht eingefroren werden. Ultomiris® ist zudem in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Ultomiris® muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Die üblichen aseptischen Bedingungen sind zu beachten.

*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 (MAH) 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.*

Die folgenden Informationen entstammen dem Anhang II D. „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ des EPAR (1).

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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

### ***Schulungsmaterialien für Ärzte***

Die Schulungsmaterialien für Ärzte müssen enthalten:

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

### ***Richtlinie für Ärzte***

Die Richtlinie für Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach dem Absetzen von Ravulizumab, Immunogenität, schwere Infektionen, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko für Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer 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.
- 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)
  - Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
  - Die Richtlinien für Patienten/Eltern 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 Antibiotikaprophylaxe vor der Behandlung
  - Die Aufnahme in das aHUS-Register
  - Einzelheiten über das aHUS-Register und wie Patienten dort eingetragen werden

### ***Informationspaket für Patienten/Eltern***

Das Informationspaket für Patienten/Eltern muss enthalten:

- Packungsbeilage
- Eine Richtlinie für Patienten

- Eine Richtlinie für Eltern
- Eine Patienten-Sicherheitskarte

### ***Richtlinie für Patienten***

Die Richtlinie für Patienten muss die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach dem Absetzen von Ravulizumab, Immunogenität, schwere Infektionen, 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 Antibiotikaprophylaxe.
- 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.
- Risiko für schwere TMA-Komplikationen 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 (nur aHUS).
- Potenzielle Risiken für schwere Infektionen, die nicht durch *Neisseria* verursacht werden bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt werden.
- Aufnahme in das aHUS-Register.
- Die Richtlinie für Eltern (die zusammen mit der Richtlinie für Patienten bereitgestellt wird) muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:
  - Hinweise auf die Risiken einer Meningokokkeninfektion und schwerwiegenden Infektion bei Säuglingen und Kindern.

### ***Patienten-Sicherheitskarte***

Die Patienten-Sicherheitskarte 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

- Die Patienten-Sicherheitskarte soll bis 8 Monate nach der letzten Dosis von Ravulizumab aufbewahrt werden.

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, dieser Zusammenhang jedoch nicht endgültig hergestellt ist und 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 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningokokkeninfektion</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach Absetzen von Ravulizumab</li> <li>• Immunogenität</li> <li>• Schwerwiegende Infektionen</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen</li> </ul>

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

<b>Identifiziertes Risiko: Meningokokkeninfektion</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Dieses wichtige identifizierte Risiko basiert auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab, Befunden aus dem klinischen Entwicklungsprogramm für Ravulizumab und der Langzeiterfahrung mit Eculizumab (Soliris).</p> <p>Der Zusammenhang zwischen Zuständen eines terminalen Komplement-Komponenten-Mangels und (schwerwiegenden) durch N. meningitidis verursachten Infektionen ist sicher etabliert und anhand von wissenschaftlicher Literatur nachgewiesen.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Haupttrisikofaktoren für diese Infektionen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetischer Mangel oder therapeutische Inhibition vom terminalen Komplement</li> <li>• Keine kommerzielle Verfügbarkeit von Impfstoffen gegen bestimmte Meningokokken-Serotypen</li> <li>• (Teilweise) Resistenz eines Meningokokken-Stamms gegen prophylaktische Antibiotika</li> <li>• Fachkräfte, die in einem Umfeld mit größerem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen tätig sind</li> <li>• Wissenschaftliches, industrielles und klinisches Laborpersonal, welches routinemäßig N. meningitidis ausgesetzt ist</li> <li>• Militärisches Personal während der Rekrutenausbildung (militärisches Personal kann einem erhöhten Risiko für eine Meningokokkeninfektion ausgesetzt sein, wenn es in unmittelbarer Nähe untergebracht ist)</li> <li>• Arbeiter in Kindertagesstätten</li> <li>• Leben auf einem universitären Campus</li> <li>• Reisen in endemische Gebiete für Meningokokken-Meningitis (z.B. Indien, subsaharisches Afrika, Pilgerreise nach</li> </ul>

	Saudi-Arabien für die Hajj)
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4</li> </ul> <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><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aHUS-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Eltern</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul> <p>Kontrollierte Abgabe</p> <p>Erinnerung zur Auffrischungsimpfung</p>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i></p> <p>aHUS-Register (M11-001)</p> <p>Studie ALXN1210-aHUS-311</p>
<b>Potenzielles Risiko: Schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach Absetzen von Ravulizumab</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Dieses potenzielle Risiko basiert auf der prospektiven Langzeitbeobachtungsstudie mit Eculizumab (Studie C11-003). Ein Absetzen von Eculizumab kann zu Anzeichen und Symptomen schwerer TMA-Komplikationen führen. Die Wirksamkeitsergebnisse der Beobachtungsstudie mit Eculizumab (Studie C11-003) deuten darauf hin, dass Patienten, die Eculizumab abgesetzt haben, eine höhere TMA-Rezidivrate (13,5-fach) und einen Trend zu einer reduzierten Nierenfunktion aufwiesen gegenüber Patienten, die die Behandlung mit Eculizumab fortsetzten.</p> <p>Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Ravulizumab bei aHUS-Patienten wurden keine derartigen Effekte beobachtet. Daher stellt dies ein potenzielles Risiko für Ultomiris® dar.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Patienten mit bekannten genetischen Anomalien in Komplementgenen oder bekannten Autoantikörpern gegen Komplementproteine haben wahrscheinlich ein höheres Risiko.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.4</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p>

	Schulungsmaterialien <ul style="list-style-type: none"> <li>• aHUS-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Eltern</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i> aHUS-Register (M11-001) Studie ALXN1210-aHUS-311
<b>Potenzielles Risiko: Immunogenität</b>	
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	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4</li> </ul> <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien <ul style="list-style-type: none"> <li>• aHUS-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Eltern</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i> aHUS-Register (M11-001) Studie ALXN1210-aHUS-311
<b>Potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses Risiko basiert auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab und auf der Erfahrung der Anwendung von Soliris (Eculizumab). Da die Relevanz schwerwiegender Infektionen für die Behandlung mit Ravulizumab nicht in klinischen Studien bestätigt wurde, ist dies weiterhin ein potenzielles Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit einer zugrundeliegenden Immunschwäche oder einem erworbenen Zustand (z.B. eine Nierenerkrankung im Endstadium bei Patienten mit aHUS) besitzen ein generelles Risiko für schwerwiegende Infektionen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage, Abschnitte 2, 3 und 4</li> </ul> Empfehlungen für die Impfung von pädiatrischen Patienten gegen Haemophilus influenzae und Pneumokokkeninfektionen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i>

	Schulungsmaterialien <ul style="list-style-type: none"> <li>• aHUS-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Eltern</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i> aHUS-Register (M11-001) Studie ALXN1210-aHUS-311
<b>Fehlende Informationen: Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.6 und 5.3</li> <li>• Packungsbeilage, Abschnitt 2</li> </ul> Empfehlungen zur Verhütung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien <ul style="list-style-type: none"> <li>• aHUS-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• aHUS-Informationsbroschüre für Patienten</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i> aHUS-Register (M11-001) Studie ALXN1210-aHUS-311

### Entwicklungsplan nach Zulassung

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

#### **M11-001: aHUS-Register**

Ziel des Registers ist es, Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu sammeln und auszuwerten, die spezifisch für die Anwendung von Eculizumab bzw. Ravulizumab bei aHUS-Patienten sind, und die Langzeitmanifestationen von TMA-Komplikationen des aHUS sowie andere klinische Ergebnisse, einschließlich Mortalität und Morbidität bei aHUS-Patienten, die eine Eculizumab- bzw. Ravulizumab-Behandlung oder ein anderes Disease-Management erhalten.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken (Ultomiris®):

- Meningokokken-Infektion
- Schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach Absetzen von Ravulizumab
- Immunogenität
- Schwere Infektionen
- Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

**ALXN1210-aHUS-311**

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und langfristige Sicherheit von Ravulizumab bei der Behandlung von Komplementinhibitor-naiven jugendlichen und erwachsenen Patienten mit aHUS zur Hemmung der komplementvermittelten TMA, welche durch Thrombozytopenie, Hämolyse und Nierenschädigung gekennzeichnet ist, zu untersuchen.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken:

- Meningokokken-Infektion
- Schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach Absetzen von Ravulizumab
- Immunogenität
- Schwere Infektionen
- 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<sup>®</sup> sowie der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans entnommen (1, 2).

**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. European Medicines Agency. Ultomiris® EPAR Produktinformation, Stand: 15.07.2020.
2. European Medicines Agency. Summary of risk management plan for Ultomiris (ravulizumab), Stand: 15.07.2020.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vorbereitung der Infusionslösung und intravenöse Infusion	<p>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. 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. (Produktinformation, Abschnitt 4.2, Seite 4)</p>	Ja
2	Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels	<p>Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. (Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 5)</p>	Ja
3	Impfung und antibiotische Prophylaxe gegen schwere Meningokokkeninfektionen	<p>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 Antibiotikaprophylaxe 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</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>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.</p> <p>Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p> <p>Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.</p> <p>(Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 5)</p>	
4	Aufrechterhaltung des vollständigen Impfstatus	<p>Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit aHUS mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen.</p> <p>Patienten unter 18 Jahren müssen gegen Haemophilus influenzae und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen.</p> <p>(Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 5)</p>	Ja
5	Überwachung nach Impfung	<p>Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich aHUS, die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		werden. (Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 5)	
6	Umgang mit Infusionsreaktionen	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. (Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 6)	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Produktinformation entspricht dem 15. Juli 2020 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.*

Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß der aktuell gültigen Produktinformation von Ravulizumab zu seiner Anwendung angeführt sind, sind im EBM abgebildet.

Die Alexion Pharma Germany GmbH weist jedoch darauf hin, dass die behandelnden Ärzte – wie bereits für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab etabliert (2) – für Patienten, welche die Infusionen im Krankenhaus bzw. in der ambulanten ärztlichen Versorgung gut vertragen haben, Heiminfusionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab verordnen können. Die praktische Versorgung von Patienten mit Eculizumab hat jedoch gezeigt, dass es bei Heiminfusionen aktuell Lücken in der Erstattung der medizinischen Leistung gibt.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2020/Q2 (3).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die*

*Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Medicines Agency. Ultomiris® EPAR Produktinformation, Stand: 15.07.2020.
2. European Medicines Agency. Soliris® EPAR Produktinformation, Stand: 01.07.2020.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020.