Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 18
Abkürzungsverzeichnis 20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 24
4.2 Methodik 109
4.2.1 Fragestellung 109
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 115
4.2.3 Informationsbeschaffung 117
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 117
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 118
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 119
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 120
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 121
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 122
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 124
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 124
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 125
4.2.5.3 Meta-Analysen 143
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 144
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 146
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 150
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 158
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 158
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 159
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 161
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 162
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 164
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 166
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 167
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 167
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 171
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 174

4.3.2 Weitere Unterlagen 174
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 174
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 174
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 174
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 175
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 175
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 177
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 177
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 178
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 178
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 178
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 179
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 179
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 180
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 181
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 181
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 181
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 182
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 186
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 189
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 191
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 192
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 192
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 301
4.3.2.3.3.1 Vollständiges TMA-Ansprechen – weitere Untersuchungen 303
4.3.2.3.3.2 Nierenfunktion – weitere Untersuchungen 337
4.3.2.3.3.3 Fatigue – weitere Untersuchungen 414
4.3.2.3.3.4 Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome – weitere Untersuchungen 438
4.3.2.3.3.5 Gesundheitszustand– weitere Untersuchungen 470
4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 482
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 505
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 741
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 741
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 741
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 748
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 844
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 844
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 844
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 845

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 846
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 846
4.6 Referenzliste 847
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 861
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 869
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 873
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 885
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 892
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 895

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 25

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) 28

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 33

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 37

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 48

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) 53

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 58

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 62

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 68

Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die patientenrelevanten Endpunkte „Fatigue“ und „Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 82

Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) 94

Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 101

Tabelle 4-13: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsregime bei Behandlung von aHUS mit Ravulizumab 111
Tabelle 4-14: Dosierungsregime bei Behandlung von aHUS mit Eculizumab 112
Tabelle 4-15: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 116
Tabelle 4-16: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) 127
Tabelle 4-17: Anzahl der in die Analyse für den indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab eingeschlossenen Patienten 154
Tabelle 4-18: Anzahl der in die für erwachsene aHUS-Patienten durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab eingeschlossenen Patienten 156
Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 170
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 173

Tabelle 4-33: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 173
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 175
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 175
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 176
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 176
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 176
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 179
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 179
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 179
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 180
Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182
Tabelle 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 183
Tabelle 4-45: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 185
Tabelle 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 189
Tabelle 4-47: Studienpool – Weitere Untersuchungen ... 192
Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ... 194
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 203
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 207
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 218

Tabelle 4-53: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Safety Set) ... 227
Tabelle 4-54: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Safety Set) ... 235
Tabelle 4-55: Dosierungsregime bei Behandlung von aHUS mit Eculizumab ... 247
Tabelle 4-56: Begleitmedikation (ATC-Level) in der Studie C10-003 (ITT-Population) ... 247
Tabelle 4-57: Patientenzahlen der gematchten Populationen im indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 und C10-003 ... 252
Tabelle 4-58: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika (Baseline) der für den indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) herangezogenen Analysepopulationen nach dem Matching ... 253
Tabelle 4-59: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set) ... 262
Tabelle 4-60: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set) ... 272
Tabelle 4-61: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie C10-004 (ITT-Population) ... 284
Tabelle 4-62: Patientenzahlen der gematchten Populationen im indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 ... 288
Tabelle 4-63: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika (Baseline) der für den indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) herangezogenen Analysepopulationen nach dem Matching ... 290
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 301
Tabelle 4-65: Operationalisierung des vollständigen TMA-Ansprechens – weitere Untersuchungen ... 303
Tabelle 4-66: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und modifizierter Version des vollständigen TMA-Ansprechens in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) ... 310
Tabelle 4-67: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) ... 312
Tabelle 4-68: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Kaplan-Meier-Analyse) zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) ... 315
Tabelle 4-69: Anteil der Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) ... 317

Tabelle 4-70: Anzahl und Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 319

Tabelle 4-71: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (gematchte Populationen; Kaplan-Meier-Analyse) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 320

Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und modifizierter Version des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 323

Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) 325

Tabelle 4-74: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Kaplan-Meier-Analyse) zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) ... 327

Tabelle 4-75: Anteil der Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 329

Tabelle 4-76: Anzahl und Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 331

Tabelle 4-77: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (gematchte Populationen; Kaplan-Meier-Analyse) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 334

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Nierenfunktion – weitere Untersuchungen 337

Tabelle 4-79: Anteile der dialysepflichtigen Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 342

Tabelle 4-80: Anteil der Patienten mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und bis zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 349

Tabelle 4-81: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set) 355

Tabelle 4-82: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 175) in der Studie C10-003 (Safety Population) 355

Tabelle 4-83: Veränderung des CKD-Stadiums von Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set).... 358

Tabelle 4-84: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) im zeitlichen Verlauf der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)... 359

Tabelle 4-85: Anteile der dialysepflichtigen Patienten (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)..... 368

Tabelle 4-86: Anteil der Patienten pro CKD-Stadium (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab).... 369

Tabelle 4-87: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)..... 370

Tabelle 4-88: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (gematchte Population) 370

Tabelle 4-89: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie C10-003 (gematchte Population)..... 371

Tabelle 4-90: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) (gematchte Populationen) zur Baseline und am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab).... 373

Tabelle 4-91: Anteile der dialysepflichtigen Patienten in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)..... 376

Tabelle 4-92: Anteil der Patienten mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 382

Tabelle 4-93: Veränderung des CKD-Stadiums von Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set)..... 387

Tabelle 4-94: Veränderung des CKD-Stadiums von Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie C10-004 (Safety Population) 387

Tabelle 4-95: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)..... 390

Tabelle 4-96: Anteile der dialysepflichtigen Patienten (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)..... 400

Tabelle 4-97: Anteil der Patienten pro CKD-Stadium (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)..... 402

Tabelle 4-98: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 403

Tabelle 4-99: Veränderung des CKD-Stadiums (gematchte Populationen) von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 403

Tabelle 4-100: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) (gematchte Populationen) zur Baseline und am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 409

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen 414

Tabelle 4-102: Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 418

Tabelle 4-103: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte bzw. um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode sowie in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 424

Tabelle 4-104: Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte (gematchte Populationen) zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 426

Tabelle 4-105: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 428

Tabelle 4-106: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 429

Tabelle 4-107: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 432

Tabelle 4-108: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte (gematchte Populationen) zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 434

Tabelle 4-109: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 437

Tabelle 4-110: Operationalisierung extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome – weitere Untersuchungen 438

Tabelle 4-111: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 sowie in der Extensionsperiode anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten (FA-Set, N = 18) 441

Tabelle 4-112: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2 anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten (FA-Set, N = 10) 445

Tabelle 4-113: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set, N = 18) 447

Tabelle 4-114: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in der Extensionsperiode in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set, N = 18) 453

Tabelle 4-115: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in Kohorte 2 im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set, N = 10) 456

Tabelle 4-116: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten (FA-Set, N = 56) 458

Tabelle 4-117: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56) 463

Tabelle 4-118: Operationalisierung des Gesundheitszustandes – weitere Untersuchungen .. 470

Tabelle 4-119: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 472

Tabelle 4-120: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 475

Tabelle 4-121: EQ-5D VAS-Werte (gematchte Populationen) zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 477

Tabelle 4-122: Anzahl und Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 480

Tabelle 4-123: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen 482

Tabelle 4-124: Unerwünschte Ereignisse in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und in der Studie C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 486

Tabelle 4-125: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 488

Tabelle 4-126: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT..... 492

Tabelle 4-127: Immunogenität als ADA (*anti-drug antibodies*)-positive Patienten im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) 495

Tabelle 4-128: Unerwünschte Ereignisse in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)..... 497

Tabelle 4-129: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 500

Tabelle 4-130: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT..... 502

Tabelle 4-131: Immunogenität als ADA (*anti-drug antibodies*)-positive Patienten im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) 504

Tabelle 4-132: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 506

Tabelle 4-133: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Geschlecht..... 508

Tabelle 4-134: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation..... 511

Tabelle 4-135: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 514

Tabelle 4-136: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region..... 515

Tabelle 4-137: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach ethnischem Hintergrund 518

Tabelle 4-138: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Ethnizität..... 519

Tabelle 4-139: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Nierentransplantationsstatus 520

Tabelle 4-140: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Dialysestatus zur Baseline 521

Tabelle 4-141: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Erfüllen der Kriterien einer TMA zur Baseline 523

Tabelle 4-142: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Immunogenität 524

Tabelle 4-143: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht 525

Tabelle 4-144: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 531

Tabelle 4-145: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 538

Tabelle 4-146: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region 544

Tabelle 4-147: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht 550

Tabelle 4-148: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 556

Tabelle 4-149: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 562

Tabelle 4-150: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region 568

Tabelle 4-151: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht 574

Tabelle 4-152: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 581

Tabelle 4-153: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 591

Tabelle 4-154: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region 604

Tabelle 4-155: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht 614

Tabelle 4-156: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht 616

Tabelle 4-157: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 618

Tabelle 4-158: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 621

Tabelle 4-159: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 624

Tabelle 4-160: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 630

Tabelle 4-161: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region 633

Tabelle 4-162: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab), nach geografischer Region 636

Tabelle 4-163: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach Geschlecht 638

Tabelle 4-164: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 648

Tabelle 4-165: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach CKD-Stadium zur Baseline 659

Tabelle 4-166: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach geografischer Region 675

Tabelle 4-167: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht 686

Tabelle 4-168: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht 688

Tabelle 4-169: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 690

Tabelle 4-170: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 693

Tabelle 4-171: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 695

Tabelle 4-172: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline 700

Tabelle 4-173: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region 703

Tabelle 4-174: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region 706

Tabelle 4-175: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach Geschlecht 708

Tabelle 4-176: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach Geschlecht der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT 709

Tabelle 4-177: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 712

Tabelle 4-178: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT 714

Tabelle 4-179: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach CKD-Stadium zur Baseline 720

Tabelle 4-180: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach CKD-Stadium zur Baseline der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT 723

Tabelle 4-181: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach geografischer Region 734

Tabelle 4-182: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach geografischer Region der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT 736

Tabelle 4-183: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) 750

Tabelle 4-184: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 751

Tabelle 4-185: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 756

Tabelle 4-186: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 767

Tabelle 4-187: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) 772

Tabelle 4-188: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 779

Tabelle 4-189: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 782

Tabelle 4-190: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 786

Tabelle 4-191: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 789

Tabelle 4-192: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 796

Tabelle 4-193: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die patientenrelevanten Endpunkte „Fatigue“ und „Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 810

Tabelle 4-194: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) 822

Tabelle 4-195: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 831

Tabelle 4-196: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 835

Tabelle 4-197: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 838

Tabelle 4-198: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 844

Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 893

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 896

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab 161

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 171

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab 187

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab 188

Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 226

Abbildung 4-6: Patientenfluss in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2 227

Abbildung 4-7: Patientenfluss in der Studie C10-003 246

Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie ALXN1210-aHUS-311 261

Abbildung 4-9: Patientenfluss in der Studie C10-004 283

Abbildung 4-10: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen sowie einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration) und einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (A) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und (B) bis zum Ende der Studie im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) 314

Abbildung 4-11: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1. Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert. 316

Abbildung 4-12 Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der Studie C10-003. Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag des letzten Studienbesuches zensiert. 316

Abbildung 4-13: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der gematchten Populationen der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab). Mit dem Log-Rank-Test wurde ein p-Wert von 0,091 für den Unterschied zwischen den Studienpopulationen berechnet. 321

Abbildung 4-14: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen sowie einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration) und einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (A) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und (B) in der Extensionsperiode im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) 327

Abbildung 4-15: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der Studie ALXN1210-aHUS-311. Patienten, welche bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert. 328

Abbildung 4-16: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) in (A) den gematchten Gesamtpopulationen (Während der initialen Evaluationsperiode wurden drei Patienten zensiert, da sie verstorben waren.), (B) den gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren und (C) den gematchten Populationen unter Ausschluss von im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten. Die p-Werte für den Unterschied zwischen den Studienpopulationen wurden mit dem Log-Rank-Test berechnet. 336

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	Antidrug Antibodies, gegen die Studienmedikation gerichtete Antikörper
ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AKI	Acute Kidney Injury, akute Nierenschädigung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BMT	Bone marrow transplant, Knochenmarktransplantation
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung
cm	Zentimeter
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D-3L	EuroQol 5-Dimension 3-Level
ESKD	End-stage kidney disease
ESRD	End-stage renal disease
FA	Full Analysis
FACIT	Functional Assessment of Chronic Therapy
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAHA	Human anti-human antibody
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation, Stammzelltransplantation

Abkürzung	**Bedeutung**
ITT	Intention to treat
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KIN	Kontrastmittel-induzierte Nephropathie
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Lower Limit of Normal, untere Grenze des Normbereichs
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least Square
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference, klinische Relevanzschwelle
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures, gemischtes Modell für wiederholte Messungen
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTORi	Mammalian target of rapamycin-Inhibitor
PD	Pharmakodynamik
PE	Plasma exchange, Plasmaaustausch
Peds-FACIT-F	Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
pedsFIB	Pediatric Fatigue Item Bank
PI	Plasma infusion, Plasmainfusion
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	**Bedeutung**
STE	Surrogate Threshold Effects
STEC-HUS	Durch Shigatoxin-bildende Bakterien ausgelöstes HUS
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Units, Einheiten
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal, obere Grenze des Normbereichs
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (1). Die sehr seltene Erkrankung aHUS ist eine Komplement-vermittelte, thrombotische Mikroangiopathie (TMA), der eine chronisch unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems zugrunde liegt (2). aHUS manifestiert sich insbesondere in Form einer durch TMA bedingten schweren Nierenschädigung und einem daraus folgenden akuten Nierenversagen. Unspezifische Symptome in Zusammenhang mit einer beeinträchtigenden Nierenfunktion sind Bluthochdruck, verminderte Leistungsfähigkeit und Fatigue (3, 4). Unbehandelt entwickeln bis zu 70 % der aHUS-Patienten eine Nierenerkrankung im Endstadium oder versterben (2, 5, 6). Ungefähr 20 % bis 48 % der Patienten zeigen zusätzliche Anzeichen und Symptome einer Erkrankung anderer Organe (7-9). Die meisten Patienten benötigen einen Krankenhausaufenthalt, um eine gesicherte Diagnose und eine Kontrolle der Erkrankung zu gewährleisten. Viele Patienten präsentieren sich dabei in einem kritischen Zustand und benötigen eine Behandlung auf der Intensivstation und/oder eine Dialyse (7, 10).

Ziel der vorliegenden Identifikation und Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung pädiatrischer und erwachsener Patienten mit aHUS im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Sicherheit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zu bewerten. Eculizumab (Soliris®) ist die derzeit einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im hier vorliegenden Anwendungsgebiet aHUS.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten basiert auf der offenen, einarmigen, multizentrischen Phase 3-Studie ALXN1210-aHUS-312. In Kohorte 1 dieser Studie wurden pädiatrische Patienten untersucht und mit Ravulizumab behandelt, welche zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor therapiert worden waren (Komplementinhibitor-naive Patienten). Die Ergebnisse der Kohorte 1 wurden mithilfe eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs mit den Ergebnissen der Eculizumab-Studie C10-003 verglichen, in der ebenfalls pädiatrische aHUS-Patienten untersucht wurden, die zuvor nicht mit Eculizumab behandelt worden waren. In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde anhand einer zweiten Kohorte zusätzliche Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden, generiert. Für diese Kohorte 2 liegen jedoch keine adäquaten Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, sodass die Ergebnisse der Kohorte 2 im Nutzendossier ergänzend deskriptiv dargestellt wurden.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten basiert auf den offenen, einarmigen, multizentrischen Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004, in denen die Behandlung von Komplementinhibitor-naiven erwachsenen aHUS-Patienten mit Ravulizumab bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab untersucht wurde. Auch hier wurde ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, um die Ergebnisse der beiden Studien miteinander zu vergleichen.

Datenquellen

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung aHUS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte in Ergänzung zur Übersicht der Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Zudem wurde jeweils eine umfassende Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) sowie im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Es erfolgte eine detaillierte Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien. Im Rahmen dieser Recherchen wurden die beiden Phase 3-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab identifiziert.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab basiert auf deskriptiven sowie nicht adjustierten indirekten Vergleichen der beiden Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 mit den im Rahmen der Informationsbeschaffung identifzierten Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004. Da Eculizumab vom pharmazeutischen Unternehmer selbst entwickelt wurde, lagen der Alexion Pharma Germany GmbH für die nicht adjustierten indirekten Vergleiche jeweils die individuellen Daten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien vor. Als Datenquellen zur Darstellung deskriptiver Vergleiche wurden die jeweiligen Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der genannten klinischen Studien sowie die Ergebnisse von zusätzlichen Post-hoc-Analysen herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zusammen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Studienpopulation	• Patientinnen und Patienten mit aHUS, mindestens 80 % der Studienpopulation entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden	Andere Patientenpopulation

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
		Anwendungsgebiet • Mindestens ein Teil der Studienpopulation wurde in einem mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbaren Gesundheitssystem untersucht und behandelt • Die in Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab untersuchten Patienten weisen basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der in den Ravulizumab-Studien untersuchten Populationen auf	
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) oder Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) nach aktuell gültiger Produktinformation	Andere Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	• Klinische Studien mit aHUS-Patienten • Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien
A6	Studiendauer	Beobachtungsdauer von mindestens 26 Wochen	Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten weiteren Untersuchungen (ALXN1210-aHUS-312, ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004) erfolgte nach dem TREND-Statement.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Pädiatrische Patienten		Erwachsene Patienten	
			ALXN1210-aHUS-312	C10-003	ALXN1210-aHUS-311	C10-004
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X	X	X
X^1: Primärer Endpunkt X^2: Sekundärer Endpunkt		X^E: Explorativer Endpunkt X: Endpunkt wurde erhoben	X^M: Modifizierte Version des Endpunktes			

Tabelle 4-2 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 sowie den Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

- Vollständiges TMA-Ansprechen
- Nierenfunktion
- Fatigue
- Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312)
- Gesundheitszustand (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004)

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Immunogenität (anti drug antibodies (ADA) bzw. human anti-human antibodies (HAHA) gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper)

Indirekte Vergleiche

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab war ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht möglich. Aus diesem Grund wurde jeweils ein nicht adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) mit den Eculizumab-Studien C10-004 und C10-003 durchgeführt.

Zur Durchführung der indirekten Vergleiche standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien zur Verfügung. Somit konnte für das vorliegende Nutzendossier die Methode des Propensity-Score-Matchings eingesetzt werden, um die Patientenpopulationen hinsichtlich demografischer und aHUS-typischer krankheitsbezogener Charakteristika bestmöglich anzugleichen. Die nicht adjustierten indirekten Vergleiche erfolgten schließlich auf Basis der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und C10-003 (pädiatrische Patienten) sowie ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 (erwachsene Patienten).

Sensitivitätsanalysen

Für die Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 sowie die Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 wurden jeweils für die Endpunkte „vollständiges TMA-Ansprechen“ und „Nierenfunktion“ (Dialysepflicht, eGFR) separate Sensitivitätsanalysen durchgeführt und im Rahmen des deskriptiven Vergleichs im Nutzendossier berichtet.

Um die Robustheit der Ergebnisse des nicht adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der gematchten Populationen der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und der Eculizumab-Studie C10-004 sowie deren Übertragbarkeit auf eine größere Population zu überprüfen, wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen pro Endpunkt die Wirksamkeitsanalysen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. unter Ausschluss von Patienten, die im Verlauf der Studien verstarben, wiederholt. Aufgrund der limitierten Anzahl pädiatrischer Patienten wurde für diese Patientengruppe auf Sensitivitätsanalysen verzichtet.

Im Gegensatz zu den Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer in den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN-aHUS-311 auch in Studienzentren in Ostasien. Um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten, sind Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, notwendig. In diesen Sensitivitätsanalysen wurden Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan und Japan aus der Analyse ausgeschlossen. Neben der notwendigen Angleichung der Studienpopulationen kann so auch der Einfluss möglicher Unterschiede in der medizinischen Patientenversorgung sowie dem Management von aHUS in asiatischen Ländern auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab reduziert werden. Da in Südkorea, Taiwan und insbesondere Japan eine restriktivere Definition des aHUS besteht (11), kann es trotz definierter Ein- und Ausschlusskriterien in den ostasiatischen Studienzentren möglicherweise zu Abweichungen bei der aHUS-Diagnose kommen, sodass im Vergleich zu westlichen Ländern eine selektierte aHUS-Patientenpopulation für die Behandlung mit einem Komplementinhibitor in Frage kommt. Obwohl Eculizumab in den Behandlungsleitlinien der genannten ostasiatischen Länder als Therapieoption verankert ist (11-13), kommt es aufgrund der dort später als in Europa und den USA erfolgten Zulassung und insbesondere deutlich später gewährten Erstattung von Eculizumab und damit einer signifikant kürzeren klinischen Erfahrung behandelnder Zentren häufig zu dessen verzögertem klinischen Einsatz. Aus den eben genannten Gründen sind die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren somit sehr relevant für den deutschen Versorgungskontext.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Nutzendossier im Rahmen des deskriptiven Vergleichs von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nur für die Population erwachsener aHUS-Patienten durchgeführt, da nur in dieser Population die Patientenzahlen der Studien (Ravulizumab: ALXN1210-aHUS-311, N = 58, zweckmäßige

Vergleichstherapie Eculizumab: C10-004, N = 41) ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe (14) zumindest für einige Subgruppenmerkmale zu erfüllen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen der pädiatrischen Studien (Ravulizumab: ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1, N = 21; zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab: C10-003, N = 22) wurden für die Population pädiatrischer aHUS-Patienten keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Aufgrund der Natur des Ansatzes eines Eins-zu-Eins-Matchings können einige Patienten der Studienpopulationen in den Analysen zum indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden, sodass die aus dem Matching resultierenden Patientenzahlen mit 34 erwachsenen Patienten bzw. 16 pädiatrischen Patienten pro Studie bzw. Behandlung bereits sehr klein waren. Somit wurde das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in der Regel nicht erreicht, sodass auf Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche verzichtet wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf den einarmigen klinischen Zulassungsstudien der Phase 3 ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311, in denen pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie den einarmigen klinischen Studien der Phase 2 C10-003 und C10-004, in denen pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden.

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

Pädiatrische Patienten

Morbidität

Vollständiges TMA-Ansprechen

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Vollständiges TMA-Ansprechen				
Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen an Tag 183 (primärer Endpunkt)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	77,8 % (14/18 Patienten) 95 %-KI = [52,4; 93,6]	63,6 % (14/22 Patienten) 95 %-KI = [40,7; 82,8]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	81 % (13/16 Patienten) 95 %-KI = [57,0; 93,4]	75 % (12/16 Patienten) 95 %-KI = [50,5; 89,8]	p = 1,000	
Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Tage) [a]				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 18 Median = 30,0 95 %-KI = [22,0; 88,0]	n = 22 Median = 92,0 95 %-KI = [41,0; 261,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 16 Median = 42,0 Tage 95 %-KI = [28,0; 291,0]	n = 16 Median = 87,0 Tage 95 %-KI = [40,0; 356,0]	p = 0,091	
Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens				
Anteil an Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	94,4 % (17/18 Patienten) 95 %-KI = [72,7; 99,9]	95,5 % (21/22 Patienten) 95 %-KI = [77,2; 99,9]	–	

Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	100 % (16/16 Patienten) 95 %-KI = [80,6; 100,0]	100 % (16/16 Patienten) 95 %-KI = [80,6; 100,0]	p = 1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patienten mit Normalisierung der LDH-Konzentration an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	88,9 % (16/18 Patienten) 95 %-KI = [65,3; 98,6]	81,8 % (18/22 Patienten) 95 %-KI = [59,7; 94,8]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	94 % (15/16 Patienten) 95 %-KI = [71,7; 98,9]	81 % (13/16 Patienten) 95 %-KI = [57,0; 93,4]	p = 0,593	
Anteil an Patienten mit Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	83,3 % (15/18 Patienten) 95 %-KI = [58,6; 96,4]	72,7 % (16/22 Patienten) 95 %-KI = [49,8; 89,3]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	88 % (14/16 Patienten) 95 %-KI = [64,0; 96,5]	88 % (14/16 Patienten) 95 %-KI = [64,0; 96,5]	p = 1,000	

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen bzw. eine Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien bzw. das entsprechende Kriterium an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die 95 %-KI der kategorialen Variablen wurden für den deskriptiven Vergleich basierend auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode bestimmt. Für den indirekten Vergleich wurden diese 95 %-KI aus den Binomialverteilungen abgeleitet.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

a: Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, an dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Im deskriptiven Vergleich wurden Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, am Tag der letzten Studienvisite zensiert. Im indirekten Vergleich wurden Patienten, die im Verlauf der initialen Evaluationsperiode verstarben, zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

In der Kohorte 2 der Studien ALXN1210-aHUS-312 wurde der Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ nicht erhoben.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf ein vollständiges TMA-Ansprechen wurden in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt), die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen und das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) erfasst (siehe Tabelle 4-3). Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden diese Endpunkte nicht erhoben, da diese Patienten vor Studieneintritt mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden und unter der Therapie bereits ein stabiles TMA-Ansprechen zeigten.

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

Im deskriptiven Vergleich der beiden Studien erreichten in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 77,8 % der Patienten des FA-Sets (14/18 Patienten, 95 %-KI = [52,4; 93,6]) ein vollständiges TMA-Ansprechen, während in der Eculizumab-Studie C10-003 63,6 % der Patienten der ITT-Population (14/22 Patienten, 95 %-KI = [40,7; 82,8]) bis Tag 183 alle Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch größeren Anteil der Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen erreichten an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) unter Behandlung mit Ravulizumab 81 % der Patienten (13/16 Patienten, 95 %-KI = [57,0; 93,4]) und in der Studie C10-003 unter Behandlung mit Eculizumab 75 % der Patienten (12/16 Patienten, 95 %-KI = [50,5; 89,8]) vollständiges TMA-Ansprechen. Somit wurde bei der Mehrzahl der mit einem Komplementinhibitor behandelten Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen erzielt. Dabei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt (p = 1,000). Damit ist im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einem vollständigen TMA-Ansprechen ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Im deskriptiven Vergleich ergab die Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen für Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) einen Median von 30,0 Tagen (95 %-KI = [22,0; 88,0]). Für die Studie C10-003 hingegen betrug der Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen 92,0 Tage (95 %-KI = [41,0; 261,0]). Somit wurde unter Behandlung mit Ravulizumab numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen erreicht.

Anhand des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen wurde ebenfalls eine Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen durchgeführt. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen in der gematchten

Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 42,0 Tage (95 %-KI = [28,0; 291,0]), während der Median in der gematchten Population der Studie C10-003 bei 87,0 Tagen (95 %-KI = [40,0; 356,0]) lag. Es besteht somit auch hier für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Eculizumab-Therapie ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Zeit bis zum Erreichen des vollständigen TMA-Ansprechens, welcher sich in einem statistischen Trend widerspiegelte (p = 0,091) und aufgrund der geringen Patientenzahlen die statistische Signifikanzschwelle nicht erreichte. Basierend auf der Größe des beobachteten numerischen Vorteils von Ravulizumab und vor dem Hintergrund der durch die geringen Patientenzahlen bedingten methodischen Limitationen sieht die Alexion Pharma Germany GmbH hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

Sowohl im deskriptiven als auch im indirekten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde unter Therapie mit einem Komplementinhibitor bei der Mehrzahl der Patienten eine Normalisierung der einzelnen Parameter einer TMA ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab beobachtet. Damit ist im Hinblick auf das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Nierenfunktion

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Dialysepflicht [a]					
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht zur Baseline					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	33,3 % (6/18 Patienten) 95 %-KI = [13,3; 59,0]	0,0 % (0/10 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 30,8]	45,5 % (10/22 Patienten) 95 %-KI = [24,4; 67,8]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	38 % (6/16 Patienten)	–	56 % (9/16 Patienten)	p = 0,479	
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht an Tag 183					
Deskriptiver Vergleich	5,9 % (1/17 Patienten) 95 %-KI = [0,1; 28,7]	0,0 % (0/10 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 30,8]	10,5 % (2/19 Patienten) 95 %-KI = [1,3; 33,1]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	6 % (1/16 Patienten) 95 %-KI = [1,1; 28,3]	–	0 % (0/16 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 19,4]	p = 1,000	
Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline					
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium zur Baseline					–

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Deskriptiver Vergleich	1: 0 % (0/17 Patienten) 2: 5,9 % (1/17 Patienten) 3a: 5,9 % (1/17 Patienten) 3b: 5,9 % (1/17 Patienten) 4: 47,1 % (8/17 Patienten) 5: 35,3 % (6/17 Patienten)	1: 80,0 % (8/10 Patienten) 2: 10,0 % (1/10 Patienten) 3a: 10,0 % (1/10 Patienten) 3b: 0,0 % (0/10 Patienten) 4: 0 % (0/10 Patienten) 5: 0 % (0/10 Patienten)	1: 5,3 % (1/19 Patienten) 2: 10,5 % (2/19 Patienten) 3a: 10,5 % (2/19 Patienten) 3b: 10,5 % (2/19 Patienten) 4: 15,8 % (3/19 Patienten) 5: 47,4 % (9/19 Patienten)	–	–
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	1: 0 % (0/16 Patienten) 2: 6 % (1/16 Patienten) 3a: 6 % (1/16 Patienten) 3b: 6 % (1/16 Patienten) 4: 44 % (7/16 Patienten) 5: 38 % (6/16 Patienten)	–	1: 0 % (0/16 Patienten) 2: 6 % (1/16 Patienten) 3a: 13 % (2/16 Patienten) 3b: 13 % (2/16 Patienten) 4: 19 % (3/16 Patienten) 5: 50 % (8/16 Patienten)	–	
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium an Tag 183 [d]					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	1: 64,7 % (11/17 Patienten) 2: 17,6 % (3/17 Patienten) 3a: 5,9 % (1/17 Patienten) 3b: 0,0 % (0/17 Patienten) 4: 5,9 % (1/17 Patienten) 5: 5,9 % (1/17 Patienten)	1: 50,0 % (5/10 Patienten) 2: 30,0 % (3/10 Patienten) 3a: 10,0 % (1/10 Patienten) 3b: 10,0 % (1/10 Patienten) 4: 0 % (0/10 Patienten) 5: 0 % (0/10 Patienten)	1: 68,4 % (13/19 Patienten) 2: 10,5 % (2/19 Patienten) 3a: 5,3 % (1/19 Patienten) 3b: 5,3 % (1/19 Patienten) 4: 0,0 % (0/19 Patienten) 5: 10,5 % (2/19 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	1: 63 % (10/16 Patienten) 2: 19 % (3/16 Patienten) 3a: 6 % (1/16 Patienten) 3b: 0 % (0/16 Patienten) 4: 6 % (1/16 Patienten)	–	1: 69 % (11/16 Patienten) 2: 25 % (4/16 Patienten) 3a: 0 % (0/16 Patienten) 3b: 6 % (1/16 Patienten) 4: 0 % (0/16 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
	5: 6 % (1/16 Patienten)		5: 0 % (0/16 Patienten)		
Anteil an Patienten mit verbessertem [b] CKD-Stadium an Tag 183 [d]					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	88,2 % (15/17 Patienten) 95 %-KI = [63,6; 98,5]	0,0 % (0/2 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 84,2]	88,9 % (16/18 Patienten) 95 %-KI = [65,29; 98,62]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	88 % (14/16 Patienten) 95 %-KI = [64,0; 96,5]	–	100 % (16/16 Patienten) 95 %-KI = [80,6; 100,0]	–	
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183 [d]					
Deskriptiver Vergleich	83,3 % (5/6 Patienten)	n.b.	55,6 % (5/9 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	83 % (5/6 Patienten)	–	88 % (7/8 Patienten)	–	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 3a, 3b, 4 oder 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183 [d]					
Deskriptiver Vergleich	81,3 % (13/16 Patienten)	n.b.	75,0 % (12/16 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	80 % (12/15 Patienten)	–	93 % (14/15 Patienten)	–	
Anteil an Patienten mit verschlechtertem [c] CKD-Stadium an Tag 183 [d]					
Deskriptiver Vergleich	0,0 % (0/11 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 28,5]	30,0 % (3/10 Patienten) 95 %-KI = [6,7; 65,2]	0,0 % 0 Patienten	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	0 % (0/10 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 27,8]	–	0 % (0/8 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 32,4]	–	
Anteil an Patienten mit unverändertem CKD-Stadium an Tag 183[d]					

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Deskriptiver Vergleich	11,8 % (2/17 Patienten) 95 %-KI = [1,5; 36,4]	70,0 % (7/10 Patienten) 95 %-KI = [34,8; 93,3]	15,8 % (3/19 Patienten)	–	Zusatznutzen nicht belegt
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	13 % (2/16 Patienten) 95 %-KI = [3,5; 36,0]	–	0 % (0/16 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 19,4]	–	
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) [e]					
eGFR zur Baseline					–
Deskriptiver Vergleich	n = 18 Mittelwert = 26,4 SD = 21,17 Median = 22,0 Min; Max = 10,0; 84,0	n = 10 Mittelwert = 104,90 SD = 29,545 Median = 99,75 Min; Max = 54,0; 136,5	n = 22 Mittelwert = 32,7 SD = 30,37 Median = 22,0 Min; Max = 10,0; 105,0	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 16 Mittelwert = 23,6 SD = 16,4 Median = 22 Min; Max = 10,0; 69,0	–	n = 16 Mittelwert = 24,7 SD = 18,6 Median = 16,4 Min; Max = 10,0; 60,7	p = 0,857	
eGFR an Tag 183					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 17 Mittelwert = 108,5 SD = 56,87 Median = 108,0 Min; Max = 10,0; 244,0	n = 10 Mittelwert = 94,0 SD = 35,131 Median = 93,50 Min; Max = 40,0; 139,0	n = 19 Mittelwert = 97,6 SD = 44,11 Median = 97,0 Min; Max = 10,0; 164,0	–	
Indirekter Vergleich auf	n = 16	–	n = 16	p = 0,926	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Basis gematchter Populationen	Mittelwert = 108,5 SD = 58,7 SEM = 14,68 Median = 112 Min; Max = 10,0; 244,0		Mittelwert = 106,9 SD = 33 SEM = 8,25 Median = 108,4 Min; Max = 44,4; 164,1		
Veränderung der eGFR an Tag 183 relativ zur Baseline					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 17 Mittelwert = 85,4 SD = 54,33 Median = 80,0 Min, Max = 0,0; 222,0 LS-Mittelwert = 84,834 95 %-KI = [63,586; 106,082] p < 0,0001	n = 10 Mittelwert = -10,90 SD = 30,584 Median = -2,00 Min, Max = -94,0; 18,0 LS-Mittelwert = -10,906 95 %-KI = [-18,789; -3,023] p = 0,0074	n = 19 Mittelwert = 66,9 SD = 41,37 Median = 66,0 Min, Max = 0,0; 154,0 LS-Mittelwert = 62,67 95 %-KI = [47,28; 78,07] p < 0,0001	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 16 Mittelwert = 84,9 SD = 56,1 SEM = 14,02 Median = 79,5 Min; Max = 0,0, 222,0	–	n = 16 Mittelwert = 82,2 SD = 36,2 SEM = 9,04 Median = 77,6 Min; Max = 21,1; 154,1	p = 0,872	

Die p-Werte für kontinuierliche Variablen basieren jeweils auf dem Zweistichproben-t-Test (Welch-Test) und die p-Werte für kategoriale Variablen basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

n.b.: Nicht bestimmbar.

a: Ein Patient wurde als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

b: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 1 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verbessern können.

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
c: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verschlechtern können. d: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 176 dargestellt. e: Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.					

Die Nierenfunktion wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Dialysepflicht, der Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline sowie der eGFR erfasst (siehe Tabelle 4-4).

Dialysepflicht

Im deskriptiven Vergleich der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und der Eculizumab-Studie C10-003 erhielten zur Baseline 33,3 % der Patienten (6/18 Patienten, 95 %-KI = [13,3; 59,0]) bzw. 45,5 % der Patienten (10/22 Patienten, 95 %-KI = [24,4; 67,8]) Dialyse. Unter Ravulizumab-Behandlung waren ab Tag 43 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) nur noch 5,9 % der Patienten (1/17 Patienten, 95 %-KI = [0,1; 28,7]) dialysepflichtig. Unter Eculizumab-Therapie benötigten an Tag 183 10,5 % der Patienten (2/19 Patienten, 95 %-KI = [1,3; 33,1]) Dialyse. Somit zeigte sich hinsichtlich eines dialysefreien Status eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber einer Therapie mit Eculizumab. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurde, erhielt weder zur Baseline noch im Verlauf der initialen Evaluationsperiode ein Patient Dialyse (0/10 Patienten, 0,0 %, 95 %-KI = [0,0; 30,8]).

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen waren zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) 38 % der Patienten (6/16 Patienten) und in der Studie C10-003 56 % der Patienten (9/16 Patienten) dialysepflichtig (p = 0,479). In den gematchten Populationen erhielt an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-312 insgesamt nur noch ein Patient (1/16 Patienten, 6 %, 95 %-KI = [1,1; 28,3]) und in der Studie C10-003 kein Patient (0/16 Patienten, 0 %, 95 %-KI = [0,0; 19,4]) mehr Dialyse. Somit erreichten fast alle Patienten nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor einen dialysefreien Status. Dabei zeigte sich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an dialysepflichtigen Patienten (p = 1,000). Somit ist im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit Dialysepflicht ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Veränderung des CKD-Stadiums

In beiden Studien wies der Großteil der Patienten zur Baseline hochgradige Einschränkungen der Nierenfunktion auf. In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) lag zur Baseline bei 35,3 % der Patienten (6/17 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen vor. In der Eculizumab-Studie C10-003 wurde zur Baseline bei 47,4 % der Patienten (9/19 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR festgestellt. Im indirekten Vergleich wiesen in der gematchten Population der Ravulizumab-Studie zur Baseline 38 % der Patienten (6/16 Patienten) und in der Studie C10-003 50 % der Patienten (8/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und somit ein schweres akutes Nierenversagen auf.

Im Verlauf der Studien zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine erhebliche Verbesserung der Nierenfunktion. Im deskriptiven Vergleich der Studien erreichten zum Ende der initialen Evaluationsperiode in der Ravulizumab-Studie 64,7 % der Patienten (11/17 Patienten) und in der Eculizumab-Studie 68,4 % der Patienten (13/19 Patienten) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und somit eine normale Nierenfunktion. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen zeigten an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-312 63 % der Patienten (10/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR, d.h. eine normale Nierenfunktion, und 19 % der Patienten (3/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR, was einer nur leichten Einschränkung der Nierenfunktion entspricht. In der gematchten Population der Studie C10-003 wurde an Tag 183 bei 69 % der Patienten (11/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und bei 25 % der Patienten (4/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR dokumentiert. Nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor wies somit die Mehrzahl der pädiatrischen aHUS-Patienten niedrige CKD-Stadien und somit eine normale oder nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Im deskriptiven Vergleich hatten sich in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) an Tag 183 88,2 % der Patienten (15/17 Patienten, 95 %-KI = [63,6; 98,5]) im Vergleich zur Baseline um mindestens ein CKD-Stadium verbessert und bei 11,8 % der Patienten (2/17 Patienten, 95 %-KI = [1,5; 36,4]) blieb das CKD-Stadium unverändert. Es kam in der initialen Evaluationsperiode der Studie bis Tag 183 bei keinem Patienten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. 83,3 % der Patienten (5/6 Patienten), welche zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR zeigten, verbesserten ihre akute Nierenfunktion an Tag 183 hin zu den CKD-Stadien 1 oder 2, was einer normalen bzw. einer nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion entspricht. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Eculizumab-Studie C10-003 zeigte sich zur letzten Visite (Tag 175) bei 88,9 % der Patienten (16/18 Patienten, 95 %-KI = [65,3; 98,6]) eine Verbesserung der Nierenfunktion um mindestens ein CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline. Bei den übrigen Patienten (15,8 %, 3/19 Patienten) blieb das CKD-Stadium unter Eculizumab-Behandlung unverändert. Dabei verbesserten sich 55,6 % der Patienten (5/9 Patienten), welche zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR besaßen, an Tag 183 hin zu einer den CKD-Stadien 1 oder 2 entsprechenden eGFR.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verbesserte sich die Nierenfunktion in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline bei 88 % der Patienten (14/16 Patienten, 95 %-KI = [64,0; 96,5]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei den übrigen 13 % der Patienten (2/16 Patienten, 95 %-KI = [3,5; 36,0]) blieb das CKD-Stadium unverändert. Auch hier wurden keine Verschlechterungen der Nierenfunktion beobachtet. Außerdem verbesserten sich bis Tag 183 83 % der Patienten (5/6 Patienten), welche zur Baseline ein schweres akutes Nierenversagen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2 analog CKD-Stadium 5) zeigten, auf CKD-Stadium 1 oder 2, was einer Verbesserung um fünf bzw. vier CKD-Stadien im Vergleich zur Baseline hin zu einer normalen bzw. nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion entspricht. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-003 verbesserten sich zum Ende der

initialen Evaluationsperiode alle Patienten (16/16 Patienten, 100 %, 95 %-KI = [80,6; 100,0]) um mindestens ein CKD-Stadium. Dabei wurde bei 88 % der Patienten (7/8 Patienten), welche zur Baseline ein schweres akutes Nierenversagen (eGFR entsprechend CKD-Stadium 5) zeigten, zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine Verbesserung auf CKD-Stadium 1 oder 2 beobachtet. Insgesamt zeigte sich somit bei pädiatrischen Komplementinhibitor-naiven aHUS-Patienten unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor in beiden Studien eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion anhand der Veränderung der CKD-Stadien.

Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung ist unter anderem definiert als das Vorliegen einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden Nierenschädigung (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) für mindestens 3 Monate (4). Im deskriptiven Vergleich wiesen in der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 insgesamt 16 Patienten zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 auf. Bei 81,3 % (13/16 Patienten) von diesen Patienten verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab zum Ende der initialen Evaluationsperiode bis hin zum CKD-Stadium 1 oder 2. Somit konnte bei diesen 13 Patienten unter Ravulizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Zur Baseline wiesen in der Eculizumab-Studie C10-003 ebenfalls 16 Patienten eine den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechende eGFR auf. Bei 75,0 % (12/16 Patienten) dieser Patienten trat bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 175) eine Verbesserung hin zu den CKD-Stadien 1 oder 2 auf. Somit konnte auch bei diesen 12 Patienten unter Eculizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 80 % der Patienten (12/15 Patienten), welche zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 aufwiesen, bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode hin zum CKD-Stadium 1 oder 2, sodass bei diesen 12 Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden konnte. Bei 93 % der Patienten (14/15 Patienten) der gematchten Population der Studie C10-003, welche zur Baseline eine akute Einschränkung der Nierenfunktion entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 besaßen, konnte unter Eculizumab-Therapie zum Ende der initialen Evaluationsperiode mit dem Erreichen von CKD-Stadium 1 oder 2 auch hier die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden.

Wie aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wies die Mehrheit der Patienten (8/10 Patienten, 80,0 %) der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und damit eine normale Nierenfunktion auf. Somit war nur bei 2 Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab möglich. Bei diesen beiden Patienten blieb die Nierenfunktion an Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Baseline stabil. An Tag 183 zeigten insgesamt 70 % der Patienten (7/10 Patienten, 95 %-KI = [34,8; 93,3]) im Vergleich zur Baseline unveränderte CKD-Stadien. Bei 30 % der

Patienten (3/10 Patienten, 95 %-KI = [6,7; 65,2]) mit normaler Nierenfunktion zur Baseline zeigte sich nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab eine leichte Verschlechterung der Nierenfunktion. Dabei ist zu beachten, dass dieser Befund im gesamten Studienverlauf nur an diesem Tag vorlag, sodass diese kurzzeitige Verschlechterung als transientes Ereignis zu werten ist. Somit wurde nach der Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab nur bei wenigen der pädiatrischen, bereits mit Eculizumab behandelten aHUS-Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 eine vorübergehende, leichte Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet, während bei der Mehrzahl der Patienten die normale Nierenfunktion erhalten werden konnte.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor, bewertet anhand des CKD-Stadiums, eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten im Vergleich zur Baseline, wobei sich keine relevanten numerischen Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. einer Eculizumab-Therapie ergaben. Aufgrund der geringen Patientenzahlen konnten für die Veränderung des CKD-Stadiums keine statistischen Tests durchgeführt werden. Somit ist hinsichtlich der Verbesserung des CKD-Stadiums relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Im deskriptiven Vergleich der Studien betrug die durchschnittliche eGFR zur Baseline in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie 26,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 21,17, Median = 22,0) und in der Eculizumab-Studie 32,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 30,4, Median = 22,0). Damit wiesen die pädiatrischen Patienten beider Studien eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf. Im Behandlungsverlauf zeigten sich sowohl in der Ravulizumab- als auch in der Eculizumab-Studie signifikante Verbesserungen der eGFR. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) betrug die mittlere eGFR 108,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 56,87, Median = 108,0) und hatte sich damit im Mittel signifikant geschätzt um 85,4 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [63,59; 106,08], $p < 0,0001$). In der Eculizumab-Studie C10-003 zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine mittlere signifikante Verbesserung der eGFR um geschätzt 66,9 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [47,28; 78,07], $p < 0,0001$), sodass die eGFR im Durchschnitt 97,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 44,11, Median = 97,0) betrug. Damit wiesen die pädiatrischen Patienten beider Studien zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Mittel eine eGFR im Normbereich und damit eine normale Nierenfunktion auf.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug die durchschnittliche eGFR zur Baseline der Studie ALXN1210-aHUS-312 23,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 16,4, Median = 22) und in der Studie C10-003 24,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 18,6, Median = 16,4). Somit zeigten auch die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline im Mittel eine ähnlich stark ausgeprägte ($p = 0,857$), erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion. Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug die mittlere eGFR der gematchten Population 108,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 58,7, Median = 112) und hatte sich

damit im Mittel um 84,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 56,1, Median = 79,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR der gematchten Population zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 106,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33, Median = 108,4). Die mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline betrug dabei 82,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,2, Median = 77,6). Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor verbesserte sich die Nierenfunktion der Patienten somit auch im Hinblick auf die eGFR erheblich. Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab wiesen an Tag 183 eine ähnlich hohe eGFR auf (p = 0,926) und beide Therapien führten zu einer ähnlich großen Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline (p = 0,872).

In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 betrug die eGFR zur Baseline 104,90 mL/min/1,73 m^2 (SD = 29,55, Median = 99,76). Die Patienten dieser Kohorte waren zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt worden und wiesen daher bereits zur Baseline überwiegend eine normale Nierenfunktion auf. Auch an Tag 183 wurde eine mittlere eGFR von 94,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 35,13, Median = 93,50) und damit im Mittel eine normale Nierenfunktion festgestellt. Unter Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich zu allen Beobachtungszeitpunkten innerhalb der initialen Evaluationsperiode sowie der Extensionsperiode eine stabile mittlere eGFR oberhalb des Normwertes von 90 mL/min/1,73 m^2.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor auch anhand der beobachteten eGFR sowie deren absoluter Veränderung zur Baseline eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. einer Eculizumab-Therapie ergaben. Somit ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im Hinblick auf die eGFR relativ zur Baseline nicht belegt. Zudem wiesen auch Patienten, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab vorbehandelt wurden (Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2), unter Ravulizumab-Therapie eine gleichbleibend hohe eGFR und somit eine weiterhin gute Nierenfunktion auf.

Fatigue

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Fatigue (Kategorie Morbidität)					
Fatigue (Peds-FACIT-F) [b]					
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline					–
Deskriptiver Vergleich	n = 9 Mittelwert = 31,44 SD = 13,648 Median = 35,00 Min; Max = 4,00; 44,00	n = 8 Mittelwert = 48,88 SD = 3,603 Median = 50,00 Min; Max = 42,00; 52,00	n = 16 Mittelwert = 22,98 SD = 12,690 Median = 20,50 Min; Max = 5,00; 50,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 10 Mittelwert = 30,6 SD = 13,2 Median = 33,5 Min; Max = 4,0; 44,0	–	n = 10 Mittelwert = 22,7 SD = 10,2 Median = 20,5 Min; Max = 7,0; 44,0	p = 0,151	
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert an Tag 183					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 9 Mittelwert = 48,22 SD = 5,848 Median = 52,00 Min; Max = 36,00; 52,00	n = 8 Mittelwert = 48,88 SD = 5,410 Median = 52,00 Min; Max = 37,00; 52,00	n = 18 [d] Mittelwert = 43,78 SD = 9,674 Median = 47,50 Min; Max = 18,00; 52,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 11 Mittelwert = 47,8	–	n = 12 Mittelwert = 47,2	p = 0,793	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Fatigue (Kategorie Morbidität)					
	SD = 5,8 SEM = 1,44 Median = 51 Min; Max = 36,0; 52,0		SD = 6 SEM = 1,49 Median = 50 Min; Max = 38,0; 52,0		Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline					
Deskriptiver Vergleich	n = 9 Mittelwert = 16,78 SD = 14,704 Median = 10,00 Min; Max = 4,00; 48,00 LS-Mittelwert = 17,102 95 %-KI = [11,828; 22,376] p < 0,0001	n = 8 Mittelwert = 0,00 SD = 2,268 Median = 0,00 Min; Max = -5,00; 3,00 LS-Mittelwert = -0,003 95 %-KI = [-1,910; 1,905] p = 0,9978	n = 15 [d] Mittelwert = 21,76 SD = 11,251 Median = 21,27 Min; Max = 0,00; 41,00 p = 0,0001 [c]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 10 Mittelwert = 16,9 SD = 13,9 SEM = 3,47 Median = 10,5 Min; Max = 4,0; 48,0	–	n = 10 Mittelwert = 25 SD = 11,5 SEM = 2,89 Median = 24,5 Min; Max = 0,0; 45,0	p = 0,173	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	88,9 % (8/9 Patienten) 95 %-KI = [51,8; 99,7]	–	86,7 % (13/15 Patienten) 95 %-KI = [59,5; 98,3]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	100 % (10/10 Patienten) 95 %-KI = [72,2; 100,0]	–	90 % (9/10 Patienten) 95 %-KI = [59,6; 98,2]	p = 1,000	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Fatigue (Kategorie Morbidität)					

a: Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der beobachteten Skalenwerte sowie der Veränderung der Skalenwerte im Vergleich zur Baseline wurden mittels Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) statistisch getestet. Zur statistischen Analyse von Unterschieden im Hinblick auf den Anteil an Respondern wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet.

b: Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Im deskriptiven Vergleich basieren die Schätzer auf einem MMRM. In der Studie ALXN1210-aHUS-312 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes zur Baseline. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine *Compound Symmetry*-Kovarianzstruktur verwendet. In der Studie C10-003 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und die kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode. Für den indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurden die 95 %-KI der kategorialen Variablen aus den Binomialverteilungen abgeleitet und die 95 %-KI der kontinuierlichen Variablen aus den entsprechenden durchgeführten statistischen Tests entnommen.

c: p-Wert aus Vorzeichen-Rang-Test.

d: Hier sind die Daten von Tag 176 dargestellt.

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand des Peds-FACIT-F erfasst (siehe Tabelle 4-5). Es sind jeweils der mittlere beobachtete Gesamtskalenwert zur Baseline bzw. an Tag 183, die mittlere absolute Veränderung des Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline dargestellt. Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und somit eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte

Anhand des deskriptiven Vergleichs zeigten die Patienten beider Studien zur Baseline eine mittlere Ausprägung der Fatigue. So betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie 31,4 Punkte (SD = 13,6, Median = 35,0) und in der Eculizumab-Studie 23,0 Punkte (SD = 12,7, Median = 20,5). Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigten sich in Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie und in der Eculizumab-Studie im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Fatigue. So betrug die mittlere geschätzte Verbesserung der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 an Tag 183 16,8 Punkte (95 %-KI = [11,8; 22,4]), was eine statistisch signifikante Verbesserung darstellte ($p < 0,0001$). Der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert lag zu diesem Zeitpunkt bei 48,2 Punkten (SD = 5,8, Median = 52,0), sodass die Kinder und Jugendlichen von keiner bedeutsamen Beeinträchtigung durch Fatigue mehr berichteten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Eculizumab-Studie. Hier hatte sich der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 176) im Vergleich zur Baseline im Mittel um 21,8 Punkte (SD = 11,3, Median = 21,3, $p = 0,0001$) auf durchschnittlich 43,8 Punkte (SD = 9,7, Median = 47,5) verbessert.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline 30,6 Punkte (SD = 13,2, Median = 33,5) und in der Eculizumab-Studie C10-003 22,7 Punkte (SD = 10,2, Median = 20,5). Somit zeigten auch die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline eine ähnliche Ausprägung einer mittelschweren Fatigue ($p = 0,151$). Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der gematchten Population 47,8 Punkte (SD = 5,8, Median = 51) und hatte sich damit im Mittel um 16,9 Punkte (SD = 13,9, Median = 10,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 47,2 Punkten (SD = 6, Median = 50). Die mittlere Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes betrug dabei 25,0 Punkte (SD = 11,5, Median = 24,5). Damit war unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue zu beobachten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich des mittleren am Ende der initialen Evaluationsperiode beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes ($p = 0,793$) bzw. dessen mittlerer absoluter Verbesserung relativ zur Baseline ($p = 0,173$). Somit ist im Hinblick auf Fatigue anhand der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte im Vergleich zur

Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte

Im deskriptiven Vergleich hatten am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) unter der Behandlung mit Ravulizumab 88,9 % der Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (8/9 Patienten, 95 %-KI = [51,8; 99,7]) eine Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue erreicht. In der Eculizumab-Studie wurde an Tag 183 bei 86,7 % der Patienten (13/15 Patienten, 95 %-KI = [59,5; 98,3]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 4,7 Punkte dokumentiert.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-312 unter Behandlung mit Ravulizumab alle Patienten (10/10 Patienten, 100 %, 95 %-KI = [72,2; 100,0]) eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-003 betrug der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte 90 % (9/10 Patienten, 95 %-KI = [59,6; 98,2]). Damit wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab bei einem ähnlich hohen Anteil an pädiatrischen aHUS-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue beobachtet (p = 1,000), sodass ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt ist.

Wie aufgrund der mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, zeigten die Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN-1210-aHUS-312 mit einem mittleren Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 48,9 Punkten (SD = 3,6, Median = 50,0) bereits zur Baseline nur eine geringe Ausprägung der Fatigue. Nach der Umstellung der Patienten auf eine Behandlung mit Ravulizumab blieb die Ausprägung der Fatigue gleichbleibend gering. So betrug der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 48,9 Punkte (SD = 5,4, Median = 52,0). Auf eine Responderanalyse zur Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes wurde für diese Kohorte verzichtet, da aufgrund der zur Baseline sowie an Tag 183 nur gering ausgeprägten Fatigue keine klinisch relevanten Verbesserungen des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes zu erwarten waren.

Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Vom Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen [a]				
Anteil der Patienten mit Gelbfärbung der Augen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 38,9 % (7/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Brustschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kurzatmigkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 22,2 % (4/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Verwirrtheit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 55,6 % (10/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Angst				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit Schwächegefühl				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 66,7 % (12/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Fatigue				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 77,8 % (14/18 Patienten) Tag 183: 21,4 % (3/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit leichten Blutergüssen/ abdominellen Blutungen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 16,7 % (3/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 44,4 % (8/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Übelkeit/ Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 66,7 % (12/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Diarrhoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 22,2 % (4/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Schwellungen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 50,0 % (9/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Einschätzung extrarenaler Anzeichen und Symptome durch den Prüfarzt [b]				
Kardiovaskulär				
Anteil der Patienten mit Hypertonie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten)	Vor Behandlung: 10,0 % (1/10 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
	Tag 183: 17,6 % (3/17 Patienten)	Tag 183: 10,0 % (1/10 Patienten)		
Anteil der Patienten mit Sinustachykardie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Perikarderguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen kardiovaskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Pulmonal				
Anteil der Patienten mit Lungenblutung				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Pleuraerguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Zentrales Nervensystem				
Anteil der Patienten mit Lethargie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,7 % (3/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	nicht belegt
Anteil der Patienten mit Krampfanfällen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen Symptomen des zentralen Nervensystems				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Gastrointestinal				
Anteil der Patienten mit Übelkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 38,9 % (7/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit erhöhten Transaminasen (ALT/AST)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 27,8 % (5/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Pankreatitis				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit anderen gastrointestinalen Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 22,2 % (4/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Haut				
Anteil der Patienten mit Petechien				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 27,8 % (5/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen Hautsymptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten) Tag 183: 17,6 % (3/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Skelettmuskulär				
Anteil der Patienten mit Myalgie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen skelettmuskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	

a: Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 lagen für den von den Patienten berichteten aHUS-Symptomfragebogen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur bis Tag 43 Daten vor.

b: Ein Patient wurde nur einmal in einer Kategorie gezählt, auch wenn er mehrere vorliegende Berichte für dieselbe Kategorie hatte. Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.

In der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) wurden die extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von aHUS anhand des vom Patienten berichteten aHUS-Symptomfragebogens sowie der vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Anzeichen und Symptome erfasst (siehe Tabelle 4-6). Es ist für jedes Symptom der entsprechende Anteil an Patienten, bei denen zur Baseline und an Tag 183 das jeweilige Symptom vorlag, dargestellt. Eine entsprechende systematische Erfassung der aHUS-Symptome wurde in der Studie C10-

003 (Eculizumab) nicht durchgeführt, sodass keine Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können und zudem für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt werden konnte.

Die von den Komplementinhibitor-naiven pädiatrischen Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline am häufigsten, d.h. von mindestens 20 % der Patienten, mithilfe des aHUS-Symptomfragebogens berichteten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome waren Gelbfärbung der Augen (38,9 %), Kopfschmerzen (22,2 %), Schwächegefühl (66,7 %), Fatigue (77,8 %), Reizbarkeit (55,6 %), abdominelle Schmerzen (44,4 %), Schwellungen (50,0 %), Übelkeit/Erbrechen (66,7 %) und Diarrhoe (22,2 %). Unter der Behandlung mit Ravulizumab berichteten bereits an Tag 8 der Behandlung deutlich weniger Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich die Zahl der von Fatigue betroffenen Patienten auf 3 Patienten (21,4 %) und damit deutlich reduziert. Von Reizbarkeit, abdominellen Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Diarrhoe waren nur noch jeweils 2 Patienten (14,3 %) und von Kopfschmerzen und Schwächegefühl jeweils nur noch ein Patient (7,1 %) betroffen. Eine Gelbfärbung der Augen sowie Schwellungen wurden an Tag 183 von keinem Patienten mehr berichtet. Auch laut Einschätzung des Prüfarztes nahm der Anteil der Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung deutlich ab. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls weiterhin eine sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome.

Da keine Vergleichsdaten der Eculizumab-Studie C10-003 im Hinblick auf die von den Patienten berichteten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab hinsichtlich der Verbesserung von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen nicht belegt.

Sicherheit

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatz-nutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
UE (deskriptiver Vergleich)	21 (100,0)	369	10 (100,0)	66	20 (90,9)	Zusatznutzen nicht belegt
UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)						
Zusammenhang	10 (47,6)	33	2 (20,0)	4	10 (45,5)	

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatz-nutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Kein Zusammenhang	21 (100,0)	336	10 (100,0)	62	10 (45,5)	Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der UE (deskriptiver Vergleich)						
Mild	–	–	–	–	5 (22,7)	
Moderat	–	–	–	–	8 (36,4)	
Schwer	–	–	–	–	7 (31,8)	
Grad 1	19 (90,5)	244	7 (70,0)	21	–	
Grad 2	15 (71,4)	98	7 (70,0)	39	–	
Grad 3	10 (47,6)	26	1 (10,0)	6	–	
Grad 4	1 (4,8)	1	0 (0,0)	0	–	
Grad 5	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	–	
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)						
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (4,8)	2	0 (0,0)	0	1 (4,5)	
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten (deskriptiver Vergleich)						
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	4 (19,0)	7	2 (20,0)	4	–	
Meningokokken-UE (deskriptiver Vergleich)						
Meningokokken-UE	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
UE, die zum Tod führten (deskriptiver Vergleich)						
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
Im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (deskriptiver Vergleich)						
Anzahl Todesfälle	0/21 Patienten (0,0)	–	0/10 Patienten (0,0)	–	0/22 Patienten (0,0)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
SUE (deskriptiver Vergleich)	14 (66,7)	31	1 (10,0)	5	13 (59,1)	Zusatznutzen nicht belegt
SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)						
Zusammenhang	3 (14,3)	–	0 (0,0)	–	4 (18,2)	
Kein Zusammenhang	11 (52,4)	–	1 (10,0)	–	9 (40,9)	
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)						
SUE, die zum	1 (4,8)	2	0 (0,0)	0	1 (4,5)	

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatz-nutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Abbruch der Behandlung führten						
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten (deskriptiver Vergleich)						
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	–	
Immunogenität (deskriptiver Vergleich)						
ADA- bzw. HAHA-positive Patienten [a]	Baseline: 57,1 % (12/21 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)		Jemals im Studienverlauf: 13,6 % (3/22 Patienten)	Zusatznutzen nicht belegt

In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

E = Anzahl der Ereignisse (In der Studie C10-003 wurde die Anzahl der Ereignisse nicht erhoben.)

a: In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden ADA (anti-drug antibodies) und in der Studie C10-003 HAHA (human anti-human antibodies) untersucht, welche aber beide entsprechend gegen den Wirkstoff Ravulizumab bzw. Eculizumab gerichtete Antikörper bestimmen.

Die Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst (siehe Tabelle 4-7). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Insgesamt traten unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab ähnlich häufig unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 sowie der Eculizumab-Studie C10-003 brach jeweils ein Patient die Studie aufgrund von SUE ab. In beiden Studien traten weder Meningokokken-UE noch Todesfälle auf. Um eine unvollständige Darstellung der Sicherheitsprofile beider Wirkstoffe aufgrund des Propensity-Score-Matchings im Nutzendossier zu vermeiden, wurde bei den Endpunkten der Kategorie Sicherheit auf einen indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verzichtet. In der Zusammenschau der Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs zur Inzidenz von UE und SUE weisen Ravulizumab und Eculizumab ein vergleichbares, gutes Sicherheitsprofil auf. Somit ergibt sich für diese Endpunkte der Kategorie Sicherheit kein

Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Es traten außerdem sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab nur bei sehr wenigen Patienten ADA bzw. HAHA auf. Somit ist auch die Immunogenität beider Wirkstoffe vergleichbar und ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im Hinblick auf die Immunogenität gegen die Studienmedikation ist nicht belegt.

Erwachsene Patienten

Morbidität

Vollständiges TMA-Ansprechen

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Vollständiges TMA-Ansprechen				
Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen an Tag 183 (primärer Endpunkt)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	53,6 % (30/56 Patienten) 95 %-KI = [39,6; 67,5]	56,1 % (23/41 Patienten) 95 %-KI = [39,7; 72,5]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	61 % (22/36 Patienten) 95 %-KI = [44,9; 75,2]	61 % (22/36 Patienten) 95 %-KI = [44,9; 75,2]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	71 % (24/34Patienten) 95 %-KI = [53,8; 83,2]	59 % (20/34 Patienten) 95 %-KI = [42,2; 73,6]	p = 0,446	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	68 % (23/34 Patienten) 95 %-KI = [50,8; 80,9]	59 % (20/34 Patienten) 95 %-KI = [42,2; 73,6]	p = 0,615	
Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Tage) [a]				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 56 Median = 86,0 95 %-KI = [42,0; n.b.]	n = 41 Median = 113,0 95 %-KI = [70,0; 226,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte	n = 36	n = 36	p = 0,18	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Gesamtpopulationen	Median = 78,0 95 %-KI = [30,0; 183,0]	Median = 98,5 95 %-KI = [69,0; 362,0]		Nicht quantifizierbar
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 34 Median = 52,5 95 %-KI = [24,0; 124,0]	n = 34 Median = 111,5 95 %-KI = [69,0; 387,0]	p = 0,011	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Median = 71,5 95 %-KI = [25,0; 169,0]	n = 34 Median = 111,5 95 %-KI = [83,0; 367,0]	p = 0,094	
Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens				
Anteil an Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	83,9 % (47/56 Patienten) 95 %-KI = [73,4; 94,4]	97,6 % (40/41 Patienten) 95 %-KI = [91,6; 100,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	86 % (31/36 Patienten) 95 %-KI = [71,3; 93,9]	97 % (35/36 Patienten) 95 %-KI = [85,8; 99,5]	p = 0,201	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	91 % (31/34 Patienten) 95 %-KI = [77; 97]	97 % (33/34 Patienten) 95 %-KI = [85,1; 99,5]	p = 0,606	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	94 % (32/34 Patienten) 95 %-KI = [80,9; 98,4]	97 % (33/34 Patienten) 95 %-KI = [85,1; 99,5]	p = 1,000	
Anteil an Patienten mit Normalisierung der LDH-Konzentration an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	76,8 % (43/56 Patienten) 95 %-KI = [64,8; 88,7]	90,2 % (37/41 Patienten) 95 %-KI = [79,9; 100,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Gematchte Gesamtpopulationen	83 % (30/36 Patienten) 95 %-KI = [68,1; 92,1]	89 % (32/36 Patienten) 95 %-KI = [74,7; 95,6]	p = 0,733	Zusatznutzen nicht belegt
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	85 % (29/34 Patienten) 95 %-KI = [69,9; 93,6]	88 % (30/34 Patienten) 95 %-KI = [73,4; 95,3]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	91 % (31/34 Patienten) 95 %-KI = [77; 97]	88 % (30/34 Patienten) 95 %-KI = [73,4; 95,3]	p = 1,000	
Anteil an Patienten mit Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	58,9 % (33/56 Patienten) 95 %-KI = [45,2; 72,7]	61,0 % (25/41 Patienten) 95 %-KI = [44,8; 77,1]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	67 % (24/36 Patienten) 95 %-KI = [50,3; 79,8]	67 % (24/36 Patienten) 95 %-KI = [50,3; 79,8]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	79 % (27/34 Patienten) 95 %-KI = [63,2; 89,7]	65 % (22/34 Patienten) 95 %-KI = [47,9; 78,5]	p = 0,280	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	74 % (25/34 Patienten) 95 %-KI = [56,9; 85,4]	65 % (22/34 Patienten) 95 %-KI = [47,9; 78,5]	p = 0,600	

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen bzw. eine Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien bzw. das entsprechende Kriterium an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die 95 %-KI der kategorialen Variablen wurden für den deskriptiven Vergleich basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur ermittelt. Für den indirekten Vergleich wurden diese 95 %-KI aus den Binomialverteilungen abgeleitet.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
n.b. = nicht bestimmbar. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Ereignis konnte die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht bestimmt werden. a: Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, an dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Im deskriptiven Vergleich wurden Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, am Tag der letzten Studienvisite zensiert. Im indirekten Vergleich wurden Patienten, die im Verlauf der initialen Evaluationsperiode verstarben, zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test.				

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen wurden in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt), die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen und das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) erfasst (siehe Tabelle 4-8).

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

Im deskriptiven Vergleich der beiden Studien erreichten in der Ravulizumab-Studie in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 53,6 % der Patienten (30/56 Patienten, 95 %-KI = [39,6; 67,5]) ein vollständiges TMA-Ansprechen, während in der Eculizumab-Studie an Tag 183 56,1 % der Patienten (23/41 Patienten, 95 %-KI = [39,7; 72,5]) die Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen zeigten in den gematchten Gesamtpopulationen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) unter Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab jeweils 61 % der Patienten (22/36 Patienten, 95 %-KI = [44,9; 75,2]) ein vollständiges TMA-Ansprechen (p = 1,000). Bei Betrachtung der gematchten Populationen ohne Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 71 % der Patienten (24/34 Patienten, 95 %-KI = [53,8; 83,2]) und in der Studie C10-004 59 % der Patienten (20/34 Patienten, 95 %-KI = [42,2; 73,6]) ein vollständiges TMA-Ansprechen (p = 0,446). Für die gematchten Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten wurde ein vollständiges TMA-Ansprechen in der Ravulizumab-Studie bei 68 % (23/34 Patienten, 95 %-KI = [50,8; 80,9]) und in der Eculizumab-Studie bei 59 % der Patienten (20/34 Patienten, 95 %-KI = [42,2; 73,6]) festgestellt (p = 0,615). Somit wurde bei der Mehrzahl der Patienten nach einer 26-wöchigen Behandlung mit einem Komplementinhibitor ein vollständiges TMA-Ansprechen erzielt. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt. Somit ist im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

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

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

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

Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

Im deskriptiven und im indirekten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde auch bei erwachsenen Patienten unter der Therapie mit einem Komplementinhibitor bei der Mehrzahl der Patienten eine Normalisierung der Parameter der TMA ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen beobachtet. Damit ist im Hinblick auf das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Nierenfunktion

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Dialysepflicht [a]				
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	51,8 % (29/56 Patienten) 95 %-KI = [38,0; 65,3]	43,9 % (18/41 Patienten) 95 %-KI = [28,5; 60,3]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	42 % (15/36 Patienten)	56 % (20/36 Patienten)	p = 0,346	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	56 % (19/34 Patienten)	56 % (19/34 Patienten)	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	38 % (13/34 Patienten)	53 % (18/34 Patienten)	p = 0,330	
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	24,5 % (12/49 Patienten) 95 %-KI = [13,3; 38,9]	16,2 % (6/37 Patienten) 95 %-KI = [6,2; 32,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	15 % (5/33 Patienten) 95 %-KI = [6,7; 30,9]	11 % (4/36 Patienten) 95 %-KI = [4,4; 25,3]	p = 0,889	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	6 % (2/31 Patienten) 95 %-KI = [1,8; 20,7]	12 % (4/34 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 26,6]	p = 0,756	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	15 % (5/34 Patienten) 95 %-KI = [6,4; 30,1]	12 % (4/34 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 26,6]	p = 1,000	
Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline				
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	1: 0 % (0/47 Patienten) 2: 6,4 % (3/47 Patienten) 3a: 2,1 % (1/47 Patienten) 3b: 4,3 % (2/47 Patienten) 4: 14,9 % (7/47 Patienten) 5: 72,3 % (34/47 Patienten)	1: 0 % (0/41 Patienten) 2: 0 % (0/41 Patienten) 3a: 4,9 % (2/41 Patienten) 3b: 14,6 % (6/41 Patienten) 4: 14,6 % (6/41 Patienten) 5: 65,9 % (27/41 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	1: 0 % (0/33 Patienten) 2: 3 % (1/33 Patienten) 3a: 0 % (0/33 Patienten) 3b: 3 % (1/33 Patienten) 4: 24 % (8/33 Patienten) 5: 70 % (23/33 Patienten)	1: 0 % (0/36Patienten) 2: 0 % (0/36 Patienten) 3a: 6 % (2/36 Patienten) 3b: 14 % (5/36 Patienten) 4: 14 % (5/36 Patienten) 5: 67 % (24/36 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	1: 0 % (0/34 Patienten) 2: 3 % (1/34 Patienten) 3a: 0 % (0/34 Patienten) 3b: 3 % (1/34 Patienten) 4: 21 % (7/34 Patienten) 5: 74 % (25/34 Patienten)	1: 0 % (0/34 Patienten) 2: 0 % (0/34 Patienten) 3a: 3 % (1/34 Patienten) 3b: 15 % (5/34 Patienten) 4: 15 % (5/34 Patienten) 5: 68 % (23/34 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien	1: 0 % (0/34 Patienten) 2: 3 % (1/34 Patienten)	1: 0 % (0/34 Patienten) 2: 0 % (0/34 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
verstorbene Patienten	3a: 3 % (1/34 Patienten) 3b: 3 % (1/34 Patienten) 4: 24 % (8/34 Patienten) 5: 68 % (23/34 Patienten)	3a: 6 % (2/34 Patienten) 3b: 15 % (5/34 Patienten) 4: 15 % (5/34 Patienten) 5: 65 % (22/34 Patienten)		
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium an Tag 183 [d]				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	1: 25,5 % (12/47 Patienten) 2: 14,9 % (7/47 Patienten) 3a: 6,4 % (3/47 Patienten) 3b: 12,8 % (6/47 Patienten) 4: 12,8 % (6/47 Patienten) 5: 27,7 % (13/47 Patienten)	1: 4,9 % (2/41 Patienten) 2: 14,6 % (6/41 Patienten) 3a: 19,5 % (8/41 Patienten) 3b: 14,6 % (6/41 Patienten) 4: 4,9 % (2/41 Patienten) 5: 12,2 % (5/41 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	1: 27 % (9/33 Patienten) 2: 18 % (6/33 Patienten) 3a: 6 % (2/33 Patienten) 3b: 18 % (6/33 Patienten) 4: 12 % (4/33 Patienten) 5: 18 % (6/33 Patienten)	1: 6 % (2/36 Patienten) 2: 22 % (8/36 Patienten) 3a: 25 % (9/36 Patienten) 3b: 17 % (6/36 Patienten) 4: 17 % (6/36 Patienten) 5: 14 % (5/36 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	1: 25 % (8/32 Patienten) 2: 25 % (8/32 Patienten) 3a: 9 % (3/32 Patienten) 3b: 19 % (6/32 Patienten) 4: 13 % (4/32 Patienten) 5: 9 % (3/32 Patienten)	1: 6 % (2/34 Patienten) 2: 18 % (6/34 Patienten) 3a: 26 % (9/34 Patienten) 3b: 18 % (6/34 Patienten) 4: 18 % (6/34 Patienten) 5: 15 % (5/34 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien	1: 29 % (10/34 Patienten) 2: 18 % (6/34 Patienten)	1: 6 % (2/34 Patienten) 2: 18 % (6/34 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
verstorbene Patienten	3a: 6 % (2/34 Patienten) 3b: 18 % (6/34 Patienten) 4: 12 % (4/34 Patienten) 5: 18 % (6/34 Patienten)	3a: 26 % (9/34 Patienten) 3b: 18 % (6/34 Patienten) 4: 18 % (6/34 Patienten) 5: 15 % (5/34 Patienten)		Nicht quantifizierbar
Anteil an Patienten mit verbessertem [b] CKD-Stadium an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	68,1 % (32/47 Patienten) 95 %-KI = [52,9; 80,9]	65,5 % (19/29 Patienten) 95 %-KI = [45,7; 82,1]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	79 % (26/33 Patienten) 95 %-KI = [62,2; 89,3]	75 % (27/36 Patienten) 95 %-KI = [58,9; 86,2]	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	88 % (28/32 Patienten) 95 %-KI = [71,9; 95]	74 % (25/34 Patienten) 95 %-KI = [56,9; 85,4]	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	79 % (27/34 Patienten) 95 %-KI = [63,2; 89,7]	74 % (25/34 Patienten) 95 %-KI = [56,9; 85,4]	–	
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	35,3 % (12/34 Patienten)	18,5 % (5/27 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	48 % (11/23 Patienten)	25 % (6/24 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	48 % (11/23 Patienten)	19 % (4/22 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien	50 % (11/22 Patienten)	23 % (5/22 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
verstorbene Patienten				Nicht quantifizierbar
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 3a, 3b, 4 oder 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	36,4 % (16/44 Patienten)	19,5 % (8/41 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	44 % (14/32 Patienten)	28 % (10/36 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	45 % (15/33 Patienten)	24 % (8/34 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	52 % (16/31 Patienten)	26 % (9/34 Patienten)	–	
Anteil an Patienten mit verschlechtertem [c] CKD-Stadium an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	15,4 % (2/13 Patienten) 95 %-KI = [1,9; 45,4]	–	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	20 % (2/10 Patienten) 95 %-KI = [5,7; 51]	17 % (2/12 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 44,8]	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	22 % (2/9 Patienten) 95 %-KI = [6,3; 54,7]	18 % (2/11 Patienten) 95 %-KI = [5,1; 47,7]	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	18 % (2/11 Patienten) 95 %-KI = [5,1; 47,7]	17 % (2/12 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 44,8]	–	
Anteil an Patienten mit unverändertem CKD-Stadium an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	27,7 % (13/47 Patienten)	34,5 % (10/29 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
	95 %-KI = [15,6; 42,6]			
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	15 % (5/33 Patienten) 95 %-KI = [6,7; 30,9]	19 % (7/36 Patienten) 95 %-KI = [9,8; 35]	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	6 % (2/32 Patienten) 95 %-KI = [1,7; 20,1]	21 % (7/34 Patienten) 95 %-KI = [10,3; 36,8]	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	15 % (5/34 Patienten) 95 %-KI = [6,4; 30,1]	21 % (7/34 Patienten) 95 %-KI = [10,3; 36,8]	–	
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) [e]				
eGFR zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	n = 55 Mittelwert = 15,86 SD = 14,815 Median = 10,00 Min = 4; Max = 80	n = 41 Mittelwert = 17,3 SD = 12,05 Median = 10 Min = 6; Max = 53	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 36 Mittelwert = 13,4 SD = 9,9 Median = 10,0 Min = 4,0; Max = 62,0	n = 36 Mittelwert = 17,2 SD = 12,0 Median = 10,0 Min = 7,3; Max = 52,5	p = 0,148	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 34 Mittelwert = 13,7 SD = 9,9	n = 34 Mittelwert = 16,4 SD = 10,7	p = 0,279	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
	Median = 10,0 Min = 4,0; Max = 62,0	Median = 10,0 Min = 7,3; Max = 46,7		
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Mittelwert = 15,0 SD = 11,8 Median = 10,0 Min = 4,0; Max = 62,0	n = 34 Mittelwert = 17,7 SD = 12,3 Median = 10,0 Min = 7,3; Max = 52,5	p = 0,363	
eGFR an Tag 183				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 48 Mittelwert = 51,83 SD = 39,162 Median = 40,00 Min = 2; Max = 119	n = 29 Mittelwert = 47,0 SD = 24,35 Median = 47 Min = 10; Max = 108	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 33 Mittelwert = 55,7 SD = 38 SEM = 6,34 Median = 49 Min = 2,0; Max = 118,0	n = 36 Mittelwert = 45,5 SD = 25,3 SEM = 4,22 Median = 47,6 Min = 10,0; Max = 107,6	p = 0,198	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 32 Mittelwert = 59,6 SD = 33,9 SEM = 5,81 Median = 59,5 Min = 9,0; Max = 118,0	n = 34 Mittelwert = 43,4 SD = 24,5 SEM = 4,2 Median = 45,9 Min = 10,0; Max = 107,6	p = 0,031	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Mittelwert = 57,4 SD = 38,8 SEM = 6,65 Median = 50 Min = 2,0; Max = 118,0	n = 34 Mittelwert = 43,5 SD = 24,7 SEM = 4,24 Median = 45,9 Min = 10,0; Max = 107,6	p = 0,084	Nicht quantifizierbar
Veränderung der eGFR an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 47 Mittelwert = 34,80 SD = 35,454 Median = 29,00 Min = −13; Max = 108 LS-Mittelwert = 33,845 95 %-KI = [25,615; 42,075] p < 0,0001	n = 29 Mittelwert = 29,3 SD = 23,56 Median = 36 Min = 0; Max = 77 LS-Mittelwert = 25,94 95 %-KI = [19,45; 32,42] p < 0,0001	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 33 Mittelwert = 41,8 SD = 36,6 SEM = 6,11 Median = 39 Min = -13,0; Max = 108,0	n = 36 Mittelwert = 28,2 SD = 25 SEM = 4,17 Median = 24,3 Min = -12,7; Max = 80,3	p = 0,081	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 32 Mittelwert = 45,7 SD = 33,3 SEM = 5,71	n = 34 Mittelwert = 27 SD = 24,6 SEM = 4,23	p = 0,012	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
	Median = 47,5 Min = -13,0; Max = 108,0	Median = 22,3 Min = -12,7; Max = 80,3		
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Mittelwert = 42,4 SD = 36,3 SEM = 6,22 Median = 40,8 Min = -13,0; Max = 108,0	n = 34 Mittelwert = 25,9 SD = 23,7 SEM = 4,06 Median = 22,3 Min = -12,7; Max = 80,3	p = 0,030	

Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen für kategoriale Variablen statistisch zu testen. Aufgrund der Limitationen des Chi-Quadrat-Tests in Bezug auf die Stichprobengröße sind entsprechende p-Werte nur für dichotome Variablen dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurden Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) eingesetzt.

a: Ein Patient wurde als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

b: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 1 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verbessern können.

c: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verschlechtern können.

d: Für die Studie C10-004 sind die Ergebnisse von Tag 176 dargestellt.

e: Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.

Die Nierenfunktion wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Dialysepflicht, der Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline sowie der eGFR erfasst (siehe Tabelle 4-9).

Dialysepflicht

Im deskriptiven Vergleich der beiden Behandlungen erhielten zur Baseline 51,8 % der Patienten (29/56 Patienten, 95 %-KI = [38,0; 65,3]) in der Studie ALXN1210-aHUS-311 und 43,9 % der Patienten (18/41 Patienten, 95 %-KI = [28,5; 60,3]) in der Studie C10-004 Dialyse. Unter Ravulizumab-Behandlung waren am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 24,5 % der Patienten (12/49 Patienten, 95 %-KI = [13,3; 38,9]) dialysepflichtig. Unter Eculizumab-Therapie benötigten an Tag 183 16,2 % der Patienten (6/37 Patienten, 95 %-KI = [6,2; 32,0]) Dialyse.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen waren zur Baseline in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 42 % der Patienten (15/36 Patienten) und in der Studie C10-004 56 % der Patienten (20/36 Patienten) dialysepflichtig (p = 0,346). In den gematchten Gesamtpopulationen erhielten unter der Behandlung mit Ravulizumab an Tag 183 insgesamt nur noch 15 % der Patienten (5/33 Patienten, 95 %-KI = [6,7; 30,9]) und in der Studie C10-004 11 % der Patienten (4/36 Patienten, 95 %-KI = [4,4; 25,3]) Dialyse. Somit erreichte die Mehrheit der Patienten nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor einen dialysefreien Status. Dabei zeigte sich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,889). Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigten diese Ergebnisse. Damit ist im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit Dialysepflicht ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Veränderung des CKD-Stadiums

In beiden Studien wies der Großteil der Patienten mit 58,6 % (34/58 Patienten) in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und mit 65,9 % (27/41 Patienten) in der Eculizumab-Studie C10-004 zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen auf. Zudem zeigten jeweils alle Patienten zur Baseline mindestens eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion. Im deskriptiven Vergleich erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 25,5 % der Patienten (12/47 Patienten) das CKD-Stadium 1 und wiesen damit eine normale Nierenfunktion auf. In der Studie C10-004 betrug der Anteil der Patienten mit CKD-Stadium 1 an Tag 183 nur 4,9 % (2/41 Patienten). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen. Hier wiesen an Tag 183 27 % der mit Ravulizumab behandelten Patienten (9/33 Patienten) und lediglich 6 % der mit Eculizumab behandelten Patienten (2/36 Patienten) CKD-Stadium 1 und damit eine normale Nierenfunktion auf. Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigten den unter

Ravulizumab-Behandlung numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer normalen Nierenfunktion an Tag 183.

Im deskriptiven Vergleich zeigte sich im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline bei 68,1 % der Patienten (32/47 Patienten, 95 %-KI = [52,9; 80,9]) ein verbessertes CKD-Stadium. Nur bei 15,4 % der Patienten (2/13 Patienten, 95 %-KI = [1,9; 45,4]) hatte sich das CKD-Stadium verschlechtert und bei 27,7 % der Patienten (13/47 Patienten, 95 %-KI = [15,6; 42,6]) blieb das CKD-Stadium unverändert. In der Eculizumab-Studie C10-004 wurde im Studienverlauf bei bis zu 3 Patienten eine Verschlechterung des CKD-Stadiums beobachtet. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline jedoch bei keinem Patienten verschlechtert. 65,5 % der Patienten (19/29 Patienten, 95 %-KI = [45,7; 82,1]) zeigten an Tag 183 ein verbessertes CKD-Stadium und bei 34,5 % der Patienten (10/29 Patienten) blieb das CKD-Stadium unter Eculizumab-Therapie im Vergleich zur Baseline unverändert.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verbesserte sich die Nierenfunktion unter Ravulizumab-Behandlung zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline bei 79 % der Patienten (26/33 Patienten, 95 %-KI = [62,2; 89,3]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei 15 % der Patienten (5/33 Patienten, 95 %-KI = [6,7; 30,9]) blieb das CKD-Stadium unverändert und bei 20 % der Patienten (2/10 Patienten, 95 %-KI = [5,7; 51]) verschlechterte sich das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-004 verbesserten sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode 75 % der Patienten (27/36 Patienten, 95 %-KI = [58,9; 86,2]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei 19 % der Patienten (7/36 Patienten, 95 %-KI = [9,8; 35]) blieb das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline unverändert und bei 17 % der Patienten (2/12 Patienten, 95 %-KI = [4,7; 44,8]) verschlechterte sich das CKD-Stadium. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten wurden an Tag 183 ähnlich hohe Anteile an Patienten mit verbessertem, verschlechtertem oder unverändertem CKD-Stadium beobachtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen war eine statistische Testung der Unterschiede zwischen den Behandlungen im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium mittels Chi-Quadrat-Test nicht möglich.

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

eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab wurde auch in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigt.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf den Anteil an Patienten, bei denen die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden konnte. So war im deskriptiven Vergleich in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 36,4 % der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR (16/44 Patienten) an Tag 183 eine Verbesserung der eGFR auf CKD-Stadium 1 oder 2 zu beobachten. In der Eculizumab-Studie C10-004 zeigte sich eine entsprechende Verbesserung bei 19,5 % der Patienten (8/41 Patienten). Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde in den gematchten Gesamtpopulationen an Tag 183 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 44 % (14/32 Patienten) und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28 % der Patienten (10/36 Patienten) mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR eine Verbesserung auf CKD-Stadium 1 oder 2 beobachtet. Somit konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Auch dieser numerische Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigt.

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

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Zur Baseline lag die durchschnittliche eGFR in der Ravulizumab-Studie bei 15,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 14,8, Median = 10,0) und in der Eculizumab-Studie bei 17,3 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,1, Median = 10,0). Damit wiesen die erwachsenen Patienten in beiden Studien zur Baseline eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Im deskriptiven Vergleich war im weiteren Behandlungsverlauf in beiden Studien eine signifikante und anhaltende Verbesserung der eGFR zu verzeichnen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 betrug die eGFR der Patienten der Ravulizumab-Studie im

Mittel 51,8 mL/min/1,73 m^2 (SD = 39,2, Median = 40,0) und hatte sich geschätzt signifikant um durchschnittlich 33,8 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [25,6; 42,1], p < 0,0001) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR an Tag 183 bei 47,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,4, Median = 47,0), was einer geschätzten mittleren Verbesserung um 25,9 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [19,5; 32,4], p < 0,0001) entsprach.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug die durchschnittliche eGFR zur Baseline in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 13,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 9,9, Median = 10,0) und in der Studie C10-004 17,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,0, Median = 10,0). Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline im Mittel eine ähnlich stark ausgeprägte (p = 0,148), erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion. Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug die mittlere eGFR der gematchten Gesamtpopulation 55,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 38, Median = 49) und hatte sich im Mittel um 41,8 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,6, Median = 39) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 45,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 25,3, Median = 47,6). Die mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline betrug dabei 28,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 25, Median = 24,3). Damit wiesen die Patienten der gematchten Gesamtpopulationen unter Behandlung mit Ravulizumab an Tag 183 eine numerisch höhere eGFR auf als Patienten unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,198). Zudem bestand für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Eculizumab-Therapie im Hinblick auf die Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein deutlicher numerischer Vorteil, welcher sich in den Gesamtpopulationen in einem statistischen Trend widerspiegelte (p = 0,081). In der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren wiesen die mit Ravulizumab behandelten Patienten an Tag 183 mit 59,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33,9, Median = 59,5) eine statistisch signifikant höhere durchschnittliche eGFR (p = 0,031) als die mit Eculizumab behandelten Patienten mit im Mittel 43,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,5, Median = 45,9) auf. Auch die durchschnittliche Verbesserung der eGFR war mit 45,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33,3, Median = 47,5) im Vergleich zu 27 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,6, Median = 22,3) unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant größer als unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,012). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten beobachtet. Auch hier war die mittlere eGFR an Tag 183 unter Ravulizumab-Behandlung numerisch höher als unter einer Behandlung mit Eculizumab (p = 0,084), wobei sich hinsichtlich der Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab zeigte (p = 0,030).

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der beobachteten eGFR sowie der Verbesserung der eGFR numerisch gleichgerichtete Effekte zugunsten einer Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. In der Wirksamkeitsanalyse anhand der gematchten Gesamtpopulationen spiegelten sich diese numerischen Vorteile von Ravulizumab in einem statistischen Trend wider. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, wurden beim Endpunkt eGFR

zudem statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab festgestellt. Daher sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für den Endpunkt eGFR bzw. Veränderung der eGFR einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab.

Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die patientenrelevanten Endpunkte „Fatigue“ und „Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
Fatigue (FACIT-Fatigue) [b]				
FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	n = 51 Mittelwert = 24,03 SD = 15,279 Median = 24,00 Min = 0; Max = 51	n = 32 Mittelwert = 25,13 SD = 12,359 Median = 26,00 Min = 5,00; Max = 49,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 31 Mittelwert = 25,1 SD = 16,5 Median = 25 Min = 0,0; Max = 51,0	n = 31 Mittelwert = 23,6 SD = 13,9 Median = 23 Min = 5,0; Max = 49,0	p = 0,694	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 21,3 SD = 16,2 Median = 21 Min = 0,0; Max = 51,0	n = 30 Mittelwert = 23,6 SD = 14,2 Median = 23 Min = 5,0; Max = 49,0	p = 0,576	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 25,1 SD = 16,4 Median = 25 Min = 0,0; Max = 51,0	n = 31 Mittelwert = 23,6 SD = 13,9 Median = 23 Min = 5,0; Max = 49,0	p = 0,705	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 48 Mittelwert = 42,85 SD = 8,796 Median = 45,50 Min = 12; Max = 52	n = 25 Mittelwert = 41,12 SD = 10,492 Median = 43,00 Min = 9,00; Max = 52,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 32 Mittelwert = 43,7 SD = 8,3 SEM = 1,38 Median = 47,0 Min = 22,0; Max = 52,0	n = 33 Mittelwert = 38,9 SD = 11,4 SEM = 1,9 Median = 43,0 Min = 9,0; Max = 52,0	p = 0,054	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 30 Mittelwert = 42,4 SD = 10 SEM = 1,72 Median = 46,5 Min = 12,0; Max = 52,0	n = 31 Mittelwert = 38,6 SD = 11,7 SEM = 2,01 Median = 43 Min = 9,0; Max = 52,0	p = 0,180	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 33 Mittelwert = 43,9 SD = 8,2 SEM = 1,41 Median = 47 Min = 22,0; Max = 52,0	n = 31 Mittelwert = 38,5 SD = 11,6 SEM = 1,99 Median = 43 Min = 9,0; Max = 52,0	p = 0,035	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
Veränderung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 44 Mittelwert = 19,15 SD = 16,212 Median = 20,00 Min = -16; Max = 48 LS-Mittelwert = 18,696 95 %-KI = [16,105; 21,286] p < 0,0001	n = 23 Mittelwert = 17,24 SD = 11,993 Median = 17,00 Min = 1,00; Max = 43,00 LS-Mittelwert = 15,58052 95 %-KI = [11,653; 19,509] p < 0,0001	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 30 Mittelwert = 19,6 SD = 17,0 SEM = 2,84 Median = 20,5 Min = -16,0; Max = 48,0	n = 31 Mittelwert = 14,9 SD = 13,6 SEM = 2,27 Median = 15 Min = -9,0; Max = 43,0	p = 0,239	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 21,4 SD = 17,3 SEM = 2,97 Median = 22 Min = -16,0; Max = 48,0	n = 30 Mittelwert = 14,7 SD = 13,8 SEM = 2,37 Median = 14,5 Min = -9,0; Max = 43,0	p = 0,112	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 19,2 SD = 16,9 SEM = 2,89	n = 31 Mittelwert = 14,9 SD = 13,6 SEM = 2,34	p = 0,266	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
	Median = 20 Min = -16,0; Max = 48,0	Median = 15 Min = -9,0; Max = 43,0		Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	84,1 % (37/44 Patienten) 95 %-KI = [69,9; 93,4]	75,8 % (25/33 Patienten) 95 %-KI = [57,7; 88,9]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	80 % (24/30 Patienten) 95 %-KI = [62,7; 90,5]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	82 % (23/28 Patienten) 95 %-KI = [64,4; 92,1]	80 % (24/30 Patienten) 95 %-KI = [62,7; 90,5]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
Gesundheitszustand (Instrument EQ-5D VAS) [c]				
EQ-5D VAS-Wert zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	n = 52 Mittelwert = 46,17 SD = 28,679 Median = 50,00 Min = 0; Max = 100	n = 39 Mittelwert = 47,49 SD = 20,777 Median = 50,00 Min = 3,00; Max = 83,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 31 Mittelwert = 50,5 SD = 28,8	n = 31 Mittelwert = 46,6 SD = 17,8	p = 0,524	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
	Median = 50,0 Min = 0,0; Max = 100,0	Median = 41,0 Min = 9,0; Max = 83,0		
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 42,6 SD = 30,7 Median = 40 Min = 0,0; Max = 100,0	n = 30 Mittelwert = 47,9 SD = 16,6 Median = 45,5 Min = 20,0; Max = 83,0	p = 0,421	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 50,6 SD = 28,8 Median = 50 Min = 0,0; Max = 100,0	n = 31 Mittelwert = 46,6 SD = 17,8 Median = 41 Min = 9,0; Max = 83,0	p = 0,521	
EQ-5D VAS-Wert an Tag 183				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 48 Mittelwert = 80,08 SD = 17,233 Median = 82,50 Min = 35; Max = 100	n = 35 Mittelwert = 70,26 SD = 18,562 Median = 75,00 Min = 3,00; Max = 95,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 32 Mittelwert = 80,2 SD = 18,6 SEM = 3,1 Median = 85,5 Min = 35,0; Max = 100,0	n = 33 Mittelwert = 70,2 SD = 18,9 SEM = 3,16 Median = 75,0 Min = 3,0; Max = 95,0	p = 0,035	
Gematchte Populationen ohne	n = 30	n = 31	p = 0,033	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
Patienten aus ostasiatischen Zentren	Mittelwert = 80,7 SD = 17,8 SEM = 3,06 Median = 82,5 Min = 35,0; Max = 100,0	Mittelwert = 70,3 SD = 19,4 SEM = 3,33 Median = 75 Min = 3,0; Max = 95,0		Nicht quantifizierbar
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 33 Mittelwert = 80,8 SD = 18,6 SEM = 3,18 Median = 86 Min = 35,0; Max = 100,0	n = 31 Mittelwert = 69,3 SD = 19,1 SEM = 3,28 Median = 75 Min = 3,0; Max = 95,0	p = 0,018	
Veränderung des EQ-5D VAS-Wertes an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 45 Mittelwert = 32,33 SD = 29,560 Median = 28,00 Min = -40; Max = 84 LS-Mittelwert = 32,049 95 %-KI = [26,692; 37,405] p < 0,0001	n = 33 Mittelwert = 22,00 SD = 21,439 Median = 25,00 Min = -47,00; Max = 56,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 30 Mittelwert = 28,9 SD = 28,3 SEM = 4,72 Median = 25,0	n = 31 Mittelwert = 22,6 SD = 21,7 SEM = 3,62 Median = 25,0	p = 0,341	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
	Min = -40,0; Max = 80,0	Min = -47,0; Max = 56,0		Nicht quantifizierbar
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 36,9 SD = 30,1 SEM = 5,17 Median = 37,5 Min = -40,0; Max = 84,0	n = 30 Mittelwert = 22,7 SD = 21,5 SEM = 3,68 Median = 23,5 Min = -47,0; Max = 56,0	p = 0,033	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 29,1 SD = 27,9 SEM = 4,78 Median = 25 Min = -40,0; Max = 80,0	n = 31 Mittelwert = 22,6 SD = 21,7 SEM = 3,73 Median = 25 Min = -47,0; Max = 56,0	p = 0,314	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	84,4 % (38/45 Patienten) 95 %-KI = [70,5; 93,5]	78,8 % (26/33 Patienten) 95 %-KI = [61,1; 91,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	83 % (25/30 Patienten) 95 %-KI = [66,4; 92,7]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	86 % (24/28 Patienten) 95 %-KI = [68,5; 94,3]	80 % (24/30 Patienten) 95 %-KI = [62,7; 90,5]	p = 0,820	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	84 % (26/31 Patienten) 95 %-KI = [67,4; 92,9]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
a: Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der beobachteten Skalenwerte sowie der Veränderung der Skalenwerte im Vergleich zur Baseline wurden				

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
mittels Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) statistisch getestet. Zur statistischen Analyse von Unterschieden im Hinblick auf den Anteil an Respondern wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet. b: Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Im deskriptiven Vergleich basieren die Schätzer auf einem MMRM. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline. In der Studie C10-004 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und die kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode. Für den indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurden die 95 %-KI der kategorialen Variablen aus den Binomialverteilungen abgeleitet und die 95 %-KI der kontinuierlichen Variablen aus den entsprechenden durchgeführten statistischen Tests entnommen. c: Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Im deskriptiven Vergleich basieren die Schätzer für die Studie ALXN1210-aHUS-311 auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline beinhaltete. Die EQ-5D VAS-Daten der Studie C10-004 wurden post-hoc mithilfe der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 angewandten Methodik analysiert. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode. Für den indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurden die 95 %-KI der kategorialen Variablen aus den Binomialverteilungen abgeleitet und die 95 %-KI der kontinuierlichen Variablen aus den entsprechenden durchgeführten statistischen Tests entnommen.				

Fatigue

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst (siehe Tabelle 4-10). Es sind jeweils der mittlere beobachtete Gesamtskalenwert zur Baseline bzw. an Tag 183, die mittlere absolute Veränderung des Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseleine dargestellt. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

FACIT-F-Gesamtskalenwerte

Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Studie 24,0 Punkte (SD = 15,3, Median = 24,0) und in der Eculizumab-Studie 25,1 Punkte (SD = 12,4, Median = 26,0). Damit zeigten die Patienten in beiden Studien zur Baseline eine mittlere Ausprägung der Fatigue. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich unter der Behandlung bei beiden Arzneimitteln im Mittel ein Anstieg der Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline und damit eine Verbesserung der Fatigue. So lag der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 in der Ravulizumab-Studie bei 42,9 Punkten (SD = 8,8, Median = 45,5) und hatte sich damit im Mittel signifikant um 19,2 Punkte (95 %-KI = [16,1; 21,3], p < 0,0001) verbessert. In der Eculizumab-Studie betrug der mittlere Gesamtskalenwert an Tag 183 41,1 Punkte (SD = 10,5, Median = 43,0), was einer signifikanten geschätzten mittleren Verbesserung um 17,2 Punkte (95 %-KI = [11,7; 19,5], p < 0,0001) entsprach.

Im indirekten Vergleich der Studien auf Basis gematchter Populationen wurde zur Baseline ein mittlerer FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der gematchten Gesamtpopulation der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 von 25,1 Punkten (SD = 16,5, Median = 25,0) und in der Eculizumab-Studie C10-004 von 23,6 Punkten (SD = 13,9, Median = 23,0) dokumentiert. Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline eine ähnliche Ausprägung einer mittelschweren Fatigue (p = 0,694). Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der gematchten Gesamtpopulation 43,7 Punkte (SD = 8,3, Median = 47,0) und hatte sich damit im Mittel um 19,6 Punkte (SD = 17,0, Median = 20,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode ein mittlerer FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 38,9 Punkten (SD = 11,4, Median = 43,0,). Die mittlere Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes betrug dabei 14,9 Punkte (SD = 13,6, Median = 15,0). Damit war unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue zu beobachten. Dabei zeigte sich bezüglich des mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes ein statistischer Trend zum Vorteil von Ravulizumab (p = 0,054), wobei jedoch für dessen mittlere absolute Verbesserung relativ zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auftraten (p = 0,239). Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zeigte sich Ravulizumab unter Ausschluss der im Verlauf der Studien

verstorbenen Patienten im Hinblick auf den mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert statistisch signifikant der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab überlegen (p = 0,035). Dieser Effekte wurde jedoch in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, nicht bestätigt (p = 0,180). Die entsprechende absolute Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline zeigte zudem konsistent keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte

Es zeigte sich anhand des deskriptiven Vergleichs der Studien gegenüber einer Eculizumab-Therapie unter Behandlung mit Ravulizumab ein numerisch höherer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war bei den erwachsenen Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 84,1 % der Patienten (37/44 Patienten, 95 %-KI = [69,9; 93,4]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Unter der Behandlung mit Eculizumab betrug der Anteil an Respondern an Tag 183 dagegen 75,8 % (25/33 Patienten, 95 %-KI = [57,7; 88,9]).

Auch im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde außerdem der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline ermittelt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war in den gematchten Gesamtpopulationen unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 80 % der Patienten (24/30 Patienten, 95 %-KI = [62,7; 90,5]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Unter der Behandlung mit Eculizumab betrug die Anzahl an Respondern in der gematchten Population an Tag 183 81 % der Patienten (25/31 Patienten, 95 %-KI = [63,7; 90,8]). Dieser Unterschied in der Anzahl an Respondern zwischen den Behandlungen war statistisch nicht signifikant (p = 1,000). Diese Ergebnisse wurden in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten bestätigt. Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor erreichte somit der Großteil der Patienten nach 26 Wochen Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue. Zusammenfassend betrachtet ist somit für den Endpunkt „Fatigue“ ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand der erwachsenen aHUS-Patienten wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der EQ-5D VAS erfasst (siehe Tabelle 4-10). Es sind jeweils der mittlere beobachtete EQ-5D VAS-Wert zur Baseline bzw. an Tag 183, dessen mittlere absolute Veränderung relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseleine

dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

EQ-5D VAS-Werte

Im deskriptiven Vergleich betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 zur Baseline 46,2 Punkte (SD = 28,7, Median = 50,0) und in der Eculizumab-Studie C10-004 47,5 Punkte (SD = 20,8, Median = 50,0). Damit beurteilten die Patienten in beiden Studien zur Baseline ihren Gesundheitszustand im Durchschnitt als mittelmäßig. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung bei beiden Arzneimitteln im Mittel ein Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. An Tag 183 lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert in der Ravulizumab-Studie bei 80,1 Punkten (SD = 17,2, Median = 82,5). Die geschätzte mittlere Verbesserung betrug 32,3 Punkte (95 %-KI = [26,7; 37,4]) und war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). In der Eculizumab-Studie betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert an Tag 183 dagegen 70,3 Punkte (SD = 18,6, Median = 75,0), was einer mittleren Verbesserung um 22,0 Punkte (SD = 21,4, Median = 25,0) entsprach. Damit zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes im deskriptiven Vergleich der beiden Studien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 zur Baseline ein mittlerer EQ-5D VAS-Wert von 50,5 Punkten (SD = 28,8, Median = 50,0) und in der Studie C10-004 von 46,6 Punkten (SD = 17,8, Median = 41,0) dokumentiert. Damit berichteten die Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 zur Baseline im Mittel von einem ähnlich beeinträchtigten Gesundheitszustand ($p = 0,524$). Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert der gematchten Gesamtpopulation 80,2 Punkte (SD = 18,6, Median = 85,5) und hatte sich damit im Mittel um 28,9 Punkte (SD = 28,3, Median = 25,0) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag der mittlere EQ-5D VAS-Wert an Tag 183 bei 70,2 Punkten (SD = 18,9, Median = 75,0), was einer durchschnittlichen Verbesserung im Vergleich zur Baseline um 22,6 Punkte (SD = 21,7, Median = 25,0) entsprach. Damit wiesen die Patienten in der Ravulizumab-Studie zum Ende der initialen Evaluationsperiode einen statistisch signifikant besseren Gesundheitszustand auf als die Patienten der Eculizumab-Studie ($p = 0,035$). Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden ($p = 0,033$) bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten ($p = 0,018$) bestätigt, welche ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ravulizumab zeigten. Der zwischen den Behandlungen beobachtete Unterschied hinsichtlich der mittleren absoluten Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte relativ zur Baseline war zwischen den gematchten Gesamtpopulationen statistisch nicht signifikant ($p = 0,341$). Jedoch zeigte die für den deutschen Versorgungskontext besonders relevante Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren im Hinblick auf die entsprechende Veränderung der EQ-

5D VAS-Werte relativ zur Baseline einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zum Vorteil von Ravulizumab (p = 0,033).

Insgesamt wurden hinsichtlich der beobachteten EQ-5D VAS-Werte konsistente, gleichgerichtete statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt. Diese Effekte konnten im Rahmen der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, auch im Hinblick auf die Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes relativ zur Baseline bestätigt werden. Die numerische Überlegenheit von Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte für die gematchten Gesamtpopulationen sowie in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten war jedoch nicht statistisch signifikant. Aufgrund der konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für den Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt anhand des EQ-5D VAS-Wertes bzw. der Veränderung des EQ-5D VAS-Wertes, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte

Der im deskriptiven Vergleich ermittelte Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte betrug in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 84,4 % (38/45 Patienten, 95 %-KI = [70,5; 93,5]). Unter Behandlung mit Eculizumab (Studie C10-004) hingegen war dies an Tag 183 bei 78,8 % der Patienten der Fall (26/33 Patienten, 95 %-KI = [61,1; 91,0]). In der Eculizumab-Studie verringerte sich der Anteil der Responder jedoch im Vergleich zu Tag 183 (58,8 % der Patienten an Tag 351). Damit ergab sich auch bezüglich einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die mit Ravulizumab behandelten Patienten ein numerischer Vorteil gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Auch anhand des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen wurde der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Wert um mindestens 10 Punkte am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) relativ zur Baseline für die Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) analysiert. An Tag 183 war in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 83 % der Patienten (25/30 Patienten, 95 %-KI = [66,4; 92,7]) eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte und somit eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes festzustellen. In der gematchten Gesamtpopulation der Studie C10-004 betrug die Anzahl an Respondern an Tag 183 81 % (25/31 Patienten, 95 %-KI = [63,7; 90,8]). Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor erreichten die Patienten somit eine erhebliche Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, wobei sowohl in den gematchten Gesamtpopulationen (p = 1,000) als auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter

Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auftraten. Damit konnte der Vorteil in der Wirksamkeit von Ravulizumab bezüglich des Gesundheitszustandes der Patienten hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte nicht bestätigt werden, sodass ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt ist.

Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome

Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	**Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311**	**Eculizumab C10-004**	**Behandlungs-effekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene**
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Vom Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen				
Anteil der Patienten mit Gelbfärbung der Augen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 30,2 % (16/53 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Brustschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 24,5 % (13/53 Patienten) Tag 183: 2,1 % (1/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kurzatmigkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 52,8 % (28/53 Patienten) Tag 183: 10,4 % (5/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 64,2 % (34/53 Patienten) Tag 183: 41,7 % (20/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Verwirrtheit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 20,8 % (11/53 Patienten) Tag 183: 4,2 % (2/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 32,1 % (17/53 Patienten) Tag 183: 6,3 % (3/48 Patienten)	–	–	nicht belegt
Anteil der Patienten mit Angst				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 45,3 % (24/53 Patienten) Tag 183: 16,7 % (8/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Schwächegefühl				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 69,8 % (37/53 Patienten) Tag 183: 25,0 % (12/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Fatigue				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 73,6 % (39/53 Patienten) Tag 183: 39,6 % (19/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit leichten Blutergüssen/ abdominellen Blutungen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 43,4 % (23/53 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 37,7 % (20/53 Patienten) Tag 183: 12,5 % (6/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Übelkeit/ Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 60,4 % (32/53 Patienten) Tag 183: 8,3 % (4/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Diarrhoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 22,6 % (12/53 Patienten) Tag 183: 10,4 % (5/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Schwellungen				Zusatznutzen

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 60,4 % (32/53 Patienten) Tag 183: 8,3 % (4/48 Patienten)	–	–	nicht belegt
Einschätzung extrarenaler Anzeichen und Symptome durch den Prüfarzt [a]				
Kardiovaskulär				
Anteil der Patienten mit Hypertonie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 60,7 % (34/56 Patienten) Tag 183: 51,0 % (25/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Palpitationen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit kardiovaskulärer Dyspnoe (Kurzatmigkeit)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 7,1 % (4/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Sinustachykardie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,4 % (3/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Perikarderguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen kardiovaskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 41,1 % (23/56 Patienten) Tag 183:	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
	14,3 % (7/49 Patienten)			
Pulmonal				
Anteil der Patienten mit pulmonaler Dyspnoe (Kurzatmigkeit)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 23,2 % (13/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Tachypnoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,4 % (3/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Lungenödem				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 12,5 % (7/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Lungenblutung				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Pleuraerguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,1 % (9/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen pulmonalen Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 17,9 % (10/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Zentrales Nervensystem				
Anteil der Patienten mit Lethargie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 14,3 % (8/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	nicht belegt
Anteil der Patienten mit Verwirrtheit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,4 % (3/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 30,4 % (17/56 Patienten) Tag 183: 8,2 % (4/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit visuellem Defizit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,1 % (9/56 Patienten) Tag 183: 10,2 % (5/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Krampfanfällen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen Symptomen des zentralen Nervensystems				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 21,4 % (12/56 Patienten) Tag 183: 12,2 % (6/49 Patienten)	–	–	
Gastrointestinal				
Anteil der Patienten mit Übelkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 37,5 % (21/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,9 % (19/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit Diarrhoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 17,9 % (10/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 14,3 % (8/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Colitis				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit erhöhten Transaminasen (ALT/AST)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 12,5 % (7/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Pankreatitis				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit schlechter Blutzuckerkontrolle				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen gastrointestinalen Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 23,2 % (13/56 Patienten) Tag 183: 8,2 % (4/49 Patienten)	–	–	
Haut				
Anteil der Patienten mit Petechien				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 14,3 % (8/56 Patienten) Tag 183:	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
	0,0 % (0/49 Patienten)			
Anteil der Patienten mit Hautausschlag, makulapapulös				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen Hautsymptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 19,6 % (11/56 Patienten) Tag 183: 8,2 % (4/49 Patienten)	–	–	
Skelettmuskulär				
Anteil der Patienten mit Myalgie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 7,1 % (4/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen skelettmuskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,1 % (9/56 Patienten) Tag 183: 12,2 % (6/49 Patienten)	–	–	
a: Ein Patient wurde nur einmal in einer Kategorie gezählt, auch wenn er mehrere vorliegende Berichte für dieselbe Kategorie hatte. Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.				

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) wurden die extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von aHUS anhand des vom Patienten berichteten aHUS-Symptomfragebogens sowie der vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Anzeichen und Symptome erfasst (siehe Tabelle 4-11). Es ist für jedes Symptom der entsprechende Anteil an Patienten, bei denen zur Baseline und an Tag 183 das jeweilige Symptom vorlag, dargestellt. Eine entsprechende systematische Erfassung der aHUS-Symptome wurde in der Studie C10-004 (Eculizumab) nicht durchgeführt, sodass keine Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können und zudem für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt werden konnte.

Zur Baseline wurden alle im aHUS-Symptomfragebogen erfassten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von mindestens 20 % der erwachsenen, Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-311 berichtet:

Gelbfärbung der Augen (30,2 %), Brustschmerzen (24,5 %), Kopfschmerzen (64,2 %), Kurzatmigkeit (52,8 %), Schwächegefühl (69,8 %), Fatigue (73,6 %), abdominelle Schmerzen (37,7 %), Übelkeit/Erbrechen (60,4 %), Diarrhoe (22,6 %), leichte Blutergüssen/abdominelle Blutungen (43,4 %), Schwellungen (60,4 %), Verwirrtheit (20,8 %), Reizbarkeit (32,1 %) und Angst (45,3 %).

Auch bei den erwachsenen Patienten reduzierte sich der Anteil der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten bereits nach 8 Tagen Behandlung mit Ravulizumab deutlich. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 hatte sich der Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen auf 41,7 % reduziert, während von abdominellen Schmerzen nur noch 12,5 % der Patienten und von Brustschmerzen nur noch ein Patient (2,1 %) betroffen waren. Fatigue wurde nur noch von 39,6 % der Patienten berichtet und auch der Anteil der Patienten mit einem Schwächegefühl oder Kurzatmigkeit hatte sich mit 25,0 % bzw. 10,4 % deutlich reduziert. Auch Angst, Reizbarkeit und Verwirrtheit wurden an Tag 183 mit 16,7 %, 11,1 % bzw. 4,2 % jeweils nur von einem geringen Anteil an Patienten berichtet. Auch von den gastrointestinalen Beschwerden Diarrhoe und Übelkeit/Erbrechen war an Tag 183 mit 10,4 % bzw. 8,3 % jeweils im Vergleich zur Baseline ein deutlich geringerer Anteil an Patienten betroffen. Schwellungen wurden nur noch von 8,3 % der Patienten berichtet, während leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen und Gelbfärbung der Augen bei keinem Patienten mehr auftraten. Basierend auf der Einschätzung durch den Prüfarzt wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung ebenfalls eine deutliche Reduktion des Anteils der Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen beobachtet. Da keine Vergleichsdaten der Eculizumab-Studie C10-004 im Hinblick auf die vom Patienten berichteten, extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab hinsichtlich der Verbesserung von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen nicht belegt.

Sicherheit

Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE)				Zusatznutzen nicht belegt
UE (deskriptiver Vergleich)	58 (100,0)	818	41 (100,0)	
UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)				
Zusammenhang	20 (34,5)	58	17 (41,5)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Wahrscheinlich	–	–	13 (31,7)	Zusatznutzen nicht belegt
Möglicherweise	–	–	4 (9,8)	
Kein Zusammenhang	58 (100,0)	760	24 (58,5)	
Schweregrad der UE (deskriptiver Vergleich)				
Mild	–	–	6 (14,6)	
Moderat	–	–	18 (43,9)	
Schwer	–	–	17 (41,5)	
Grad 1	54 (93,1)	454	–	
Grad 2	46 (79,3)	223	–	
Grad 3	31 (53,4)	116	–	
Grad 4	14 (24,1)	22	–	
Grad 5	3 (5,2)	3	–	
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)				
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	3 (5,2)	3	1 (2,4)	
Zusammenhang	–	–	1 (2,4)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	0 (0,0)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten (deskriptiver Vergleich)				
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	4 (6,9)	–	–	
Meningokokken-UE (deskriptiver Vergleich)				
Meningokokken UE	0 (0,0)	–	2 (4,9)	
Zusammenhang	–	–	2 (4,9)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	1 (2,4)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	
UE, die zum Tod führten (deskriptiver Vergleich)				
UE, die zum Tod führten	3 (5,2)	3	0 (0,0)	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (deskriptiver Vergleich)				Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Todesfälle	4/58 Patienten (6,9 %)		0/41 Patienten (0,0 %)	
Im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen)				
Anzahl Todesfälle	3/36 Patienten (8,3 %)		0/36 Patienten (0,0 %)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
SUE (deskriptiver Vergleich)	30 (51,7)	71	19 (46,3)	
SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)				
Zusammenhang	2 (3,4)	–	7 (17,1)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	6 (14,6)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	28 (48,3)	–	12 (29,3)	
Schweregrad der SUE (deskriptiver Vergleich)				
Mild	–	–	2 (4,9)	
Moderat	–	–	4 (9,8)	
Schwer	–	–	13 (31,7)	
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)				
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	3 (5,2)	3	1 (2,4)	
Zusammenhang	–	–	1 (2,4)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	0 (0,0)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	
Meningokokken-SUE (deskriptiver Vergleich)				
Meningokokken SUE	–	–	2 (4,9)	
Zusammenhang	–	–	2 (4,9)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	1 (2,4)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Immunogenität (deskriptiver Vergleich)				
ADA- bzw. HAHA-positive Patienten [a]	Baseline: 31,6 % (18/57 Patienten) Tag 71: 3,8 % (2/52 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/47 Patienten)		Jemals im Studienverlauf: 5 % (2/41 Patienten)	Zusatznutzen nicht belegt

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

E = Anzahl an Ereignissen.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

a: In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden ADA (anti-drug antibodies) und in der Studie C10-004 HAHA (human anti-human antibodies) untersucht, welche aber beide entsprechend gegen den Wirkstoff Ravulizumab bzw. Eculizumab gerichtete Antikörper bestimmen.

Die Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst (siehe Tabelle 4-12). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Zusammenschau der Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse weisen Ravulizumab und Eculizumab ein vergleichbares, gutes Sicherheitsprofil auf. Um eine unvollständige Darstellung der Sicherheitsprofile beider Wirkstoffe aufgrund des Eins-zu-Eins-Matchings zu vermeiden, wurde für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit kein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt. Insgesamt ergibt sich für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden zur Baseline 32 % der Patienten (18/57 Patienten) positiv auf ADA getestet (siehe Tabelle 4-12). Die ADA-Titer waren bei allen zur Baseline positiven Proben niedrig und die positiven Baseline-Ergebnisse hatten bei diesen Patienten keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ravulizumab. An Tag 71 zeigten nur noch zwei Patienten ADA-Positivität und an Tag 183 (Ende der initialen Evaluationsperiode) wurde für keinen Patienten (0,0 %, 0/47 Patienten) eine ADA-positive Serumprobe dokumentiert. Im Verlauf der Eculizumab-Studie C10-004 wurden 5 %

der Patienten (2/41 Patienten) jemals positiv auf HAHA getestet. Diese beiden Patienten hatten positive HAHA-Ergebnisse im Screening-Test innerhalb der Nachbeobachtungsphase (Follow-up-Periode) nach der letzten Eculizumab-Dosis, wobei ein Patient im Bestätigungstest jedoch als negativ eingestuft wurde. Insgesamt lag damit in der Studie C10-004 lediglich bei einem Patienten ein bestätigtes positives HAHA-Ergebnis vor, das in der Follow-up-Periode nach Beendigung der Eculizumab-Behandlung auftrat. Somit ist auch im Hinblick auf die Immunogenität des Wirkstoffes Ravulizumab ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei aHUS handelt es sich um eine sehr seltene und schwerwiegende Erkrankung, welche potenziell lebensbedrohlich verläuft. Es besteht immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine individualisierte Therapie, die zudem die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt. Eine Therapie mit Ravulizumab erlaubt eine Reduktion der Anzahl der nötigen Infusionen um bis zu 75 % gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Das bedeutet, dass ein Patient unter Erhaltungstherapie statt alle 2 Wochen bei einem Körpergewicht von unter 20 kg nur alle 4 Wochen und bei einem Körpergewicht ab 20 kg nur noch alle 8 Wochen eine Infusion erhält. Dabei ist die durch Ravulizumab gegebene zuverlässige und langanhaltende C5-Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher Bestandteil, um eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen und die Nierenfunktion bei aHUS-Patienten zu erhalten.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurden zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab die beiden einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 3-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 mit pädiatrischen (< 18 Jahren) bzw. erwachsenen (≥ 18 Jahre) aHUS-Patienten durchgeführt. Die Patientenpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-312 bestand aus zwei Kohorten, in denen sowohl Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) als auch Patienten, welche zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden (Kohorte 2), untersucht wurden. Da auf Basis der vorliegenden klinischen Studien keine Aussagen über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab getroffen werden können, wurde im Nutzendossier sowohl deskriptive als auch nicht adjustierte indirekte Vergleiche auf Basis gematchter Populationen durchgeführt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab standen dafür die ebenfalls einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 2-Studien C10-003 (pädiatrische Patienten) und C10-004 (erwachsene Patienten) zur Verfügung.

Zwischen den Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 bzw. ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 besteht eine hohe Vergleichbarkeit hinsichtlich der hohen Studienqualität, des Studiendesigns, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschusskriterien und der erhobenen validen, patientenrelevanten Endpunkte. Da der Alexion Pharma Germany GmbH

für alle vier Studien die individuellen Daten auf Patientenebene vorlagen, konnten die relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zur Baseline im Rahmen der nicht adjustierten indirekten Vergleiche mithilfe eines Propensity-Score-Matchings zwischen den entsprechenden Patientenpopulationen angeglichen werden. Dadurch wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- sowie auf Endpunktebene minimiert und so für die Nutzenbewertung die beste verfügbare Evidenz mit hoher Aussagekraft generiert.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische aHUS-Patienten

Im deskriptiven sowie im nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils Komplementinhibitor-naive, pädiatrische Patienten untersucht wurden, erwiesen sich die beiden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) sowie hinsichtlich der Nierenfunktion (Dialysepflicht, Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR) und Fatigue (Peds-FACIT-F) als hoch wirksam. Dabei erreichten die Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Therapie mit Eculizumab ($p = 0{,}091$). Aufgrund der geringen Patientenzahlen erreichte dieser numerische Vorteil von Ravulizumab jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau von $< 0{,}05$. Anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls eine sehr gute Symptomkontrolle. Außerdem wiesen beide Wirkstoffe ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil auf.

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

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

formal nicht belegt. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch die durch die Seltenheit von aHUS bedingten geringen Patientenzahlen zu berücksichtigen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene aHUS-Patienten

Im deskriptiven sowie im nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils erwachsene Patienten untersucht wurden, zeigte sich für beide Wirkstoffe eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline), die Nierenfunktion (Dialysepflicht, Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR), Fatigue (FACIT-Fatigue) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Es zeigte sich bei erwachsenen aHUS-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab außerdem anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome eine sehr gute Symptomkontrolle und auch in dieser Patientenpopulation waren beide Wirkstoffe vergleichbar gut verträglich und sicher.

Auch erwachsene Patienten erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter Eculizumab-Therapie. Dieser numerische Vorteil von Ravulizumab war in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren statistisch signifikant (p = 0,011). Zudem zeigte sich Ravulizumab hinsichtlich des Anteils an Patienten, die an Tag 183 eine normale Nierenfunktion aufwiesen sowie hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline, bei denen unter der Behandlung eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden konnte, einer Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen. Außerdem konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Eine statistische Testung dieser Ergebnisse war aufgrund der durch die Seltenheit von aHUS bedingten geringen Patientenzahlen mit dem jeweiligen Einschränkungsgrad der Nierenfunktion nicht möglich. Darüber hinaus war bei der gematchten Gesamtpopulation der mit Ravulizumab behandelten Patienten an Tag 183 eine numerisch höhere eGFR sowie eine numerisch größere Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline (p = 0,198 und p = 0,081) und damit der Nierenfunktion zu beobachten als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch diese numerischen Vorteile von Ravulizumab waren in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, statistisch signifikant (p = 0,031 und p = 0,012).

Zudem zeigten sich in der gematchten Gesamtpopulation (p = 0,035) sowie in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten (p = 0,033 bzw. p = 0,018) hinsichtlich des EQ-5D VAS-Wertes zum Ende der initialen Evaluationsperiode statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Diese Effekte konnten in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren auch im

Hinblick auf die Verbesserung des EQ-5D-Wertes relativ zur Baseline bestätigt werden (p = 0,033). Jedoch waren hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festzustellen.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) dar.

Patientenpopulation

Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (1). Die sehr seltene Erkrankung 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 (2) 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 (5, 7, 15). aHUS manifestiert sich insbesondere in Form einer durch TMA bedingten schweren Nierenschädigung und einem daraus folgenden akuten Nierenversagen. Unspezifische Symptome in Zusammenhang mit einer beeinträchtigenden Nierenfunktion sind Bluthochdruck, verminderte Leistungsfähigkeit und Fatigue (3, 4). Unbehandelt entwickeln bis zu 70 % der aHUS-Patienten eine Nierenerkrankung im Endstadium oder versterben (2, 5, 6). Ungefähr 20 % bis 48 % der Patienten zeigen zusätzliche Anzeichen und Symptome einer Erkrankung anderer Organe. Diese beinhalten unter anderem erhöhte Leberenzymwerte, Pankreatitis, Kolitis, Perikarditis, intraalveoläre Blutungen oder neurologische Auffälligkeiten (7-9). Die meisten Patienten benötigen einen Krankenhausaufenthalt, um eine gesicherte Diagnose und eine Kontrolle der Erkrankung zu gewährleisten. Viele Patienten präsentieren sich dabei in einem kritischen Zustand und benötigen eine Behandlung auf der Intensivstation und/oder eine Dialyse (7, 10).

Intervention

Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen und somit die Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplex durch C5b. Die durch aHUS verursachte Komplement-vermittelte mikroangiopathische hämolytische Anämie, die Thrombozytopenie und die durch Mikrothromben hervorgerufenen Schäden in lebenswichtigen Organen werden gehemmt. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten. Dies ist von Bedeutung, da die dort entstehenden Produkte, z.B. C3b und C4b, u.a. eine wichtige Rolle für die Opsonisierung von Mikroorganismen spielen, welche eine Aktivierung des Immunsystems durch Anbindung an die Zelloberfläche bewirkt (1, 16, 17).

Die Verabreichung von Ravulizumab erfolgt intravenös als Infusionslösung. Zu Behandlungsbeginn wird eine Initialdosis verabreicht. Zwei Wochen später folgt die erste intravenöse Erhaltungsdosis, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht anschließend alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unterhalb von 20 kg) bzw. alle 8 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht ab 20 kg) weitergeführt wird. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körpergewichtsabhängig, wodurch eine individualisierte Behandlung ermöglicht wird (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsregime bei Behandlung von aHUS mit Ravulizumab

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

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ravulizumab beträgt 51,8 ± 16,2 Tage und ist somit im Vergleich zu Eculizumab (etwa 12,4 Tage) deutlich verlängert (1, 18). Durch die lange Halbwertszeit sowie die individualisierte Dosierung kann Ravulizumab nachweislich eine vollständige C5-Inhibition über längere Dosierungsintervalle hinweg gewährleisten (1, 19, 20). Aufgrund der vollständigen C5-Inhibition sowie der erwarteten gesteigerten Adhärenz (*patienten compliance*) vermag die Therapie mit Ravulizumab eine thrombotische Mikroangiopathie bestmöglich zu verhindern.

Damit kann Ravulizumab den therapeutischen Bedarf nach einer patientenindividuellen Therapie, die durch eine optimale Wirkstoffkonzentration eine zuverlässige C5-Komplementinhibition und damit den Schutz vor einer erneuten akuten Exazerbation der thrombotischen Mikroangiopathie bei gleichzeitig längeren Dosierungsintervallen gewährleistet, decken.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die derzeit einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für aHUS ist Eculizumab (Soliris®, Alexion Europe SAS, Frankreich). In der aktuellen pädiatrischen S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie sowie in verschiedenen Konsens-Dokumenten und nach Meinung führender deutscher und internationaler klinischer Experten ist Eculizumab als Standardtherapie in Kombination mit supportiven Maßnahmen zur Behandlung aller Patienten mit aHUS empfohlen (8, 10, 21-25). Auch der G-BA bestimmte im Rahmen der Beratung vom 31. Oktober 2019 Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (26)

Eculizumab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit atypischem hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS), paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten.

Die Verabreichung von Eculizumab erfolgt als intravenöse Infusion. Bedingt durch die terminale Halbwertszeit des Antikörpers von etwa 12,4 Tagen sind Dosierungsintervalle von

zwei Wochen notwendig (16, 18). Das Dosierungsschema besteht aus einer Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt. Wie in Tabelle 4-14 dargestellt, werden aHUS-Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg während der vierwöchigen Induktionsphase wöchentlich 900 mg Eculizumab verabreicht. In der anschließenden Erhaltungsphase beginnend mit Woche 5 werden alle 14 ± 2 Tage 1.200 mg Eculizumab unter gleichen Infusionsbedingungen verabreicht. Bei Patienten unterhalb von 40 kg erfolgt die Dosierung in einem komplexen Dosierungsregime mit entsprechend geringeren Wirkstoffkonzentrationen. Zudem verkürzt sich die Induktionsphase bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis unterhalb von 40 kg auf 2 Wochen (Erhaltungsphase ab Woche 3). Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 5 kg bis unterhalb von 20 kg besteht eine einwöchige Induktionsphase (Erhaltungsphase ab Woche 2), wobei Patienten mit einem Körpergewicht von 5 kg bis unterhalb von 10 kg anschließend in der Erhaltungsphase im Gegensatz zu allen anderen Gewichtsgruppen in einem dreiwöchigen Rhythmus Infusionen erhalten. Die Behandlung ist als lebenslange Therapie empfohlen (18).

Tabelle 4-14: Dosierungsregime bei Behandlung von aHUS mit Eculizumab

Körpergewicht des Patienten	**Induktionsphase**	**Erhaltungsphase**
5 kg bis < 10 kg	300 mg wöchentlich × 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen
10 kg bis < 20 kg	600 mg wöchentlich × 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
20 kg bis < 30 kg	600 mg wöchentlich × 2	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
30 kg bis < 40 kg	600 mg wöchentlich × 2	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
≥ 40 kg	900 mg wöchentlich × 4	1.200 mg in Woche 5; dann 1.200 mg alle 2 Wochen

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

- Vollständiges TMA-Ansprechen (Normalisierung der Thrombozytenzahl und Normalisierung der LDH-Konzentration bei gleichzeitiger Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um mindestens 25 % relativ zur Baseline)
- Nierenfunktion (Dialysepflicht, Veränderung des CKD-Stadiums, Veränderung der eGFR relativ zur Baseline)
- Fatigue

- Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312)
- Gesundheitszustand (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004)

Lebensqualität

In den pädiatrischen Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 sowie in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 mit erwachsenen Patienten kam jeweils die Fatigue-Skala des FACIT zum Einsatz. Diese Ergebnisse wurden im Endpunkt Fatigue der Kategorie Morbidität dargestellt. Bei den erwachsenen Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 wurde zusätzlich der Fragebogen EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse der Erhebung anhand der VAS als relevant erachtet, die im Endpunkt Gesundheitszustand der Kategorie Morbidität dargestellt werden.

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE).

- Immunogenität (*anti drug antibodies* (ADA) bzw. *human anti-human antibodies* (HAHA), gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper)

Studientypen

Pädiatrische Patienten

Bei der Studie ALXN1210-aHUS-312 handelt es sich um eine laufende, offene, einarmige, multizentrische Studie der Phase 3 zur Bestimmung der Sicherheit, der klinischen Wirksamkeit sowie der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Ravulizumab als intravenöse Infusion in der Behandlung von pädiatrischen und adoleszenten Patienten mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert wurden. Die Studienabschnitte gliedern sich in eine 7-tägige Screening-Phase, eine 26-wöchige initiale Evaluationsperiode und eine angeschlossene Extensionsperiode von bis zu zwei Jahren. In Kohorte 1 der Studie wurden insgesamt 16 Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, gescreent und in die Studie aufgenommen sowie mit Ravulizumab behandelt. 2 Patienten wurden aufgrund von Verstößen gegen die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nachträglich von dem FA-Set der Studie ausgeschlossen. In der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden somit 14 Patienten untersucht und mit Ravulizumab behandelt. 13 Patienten schlossen die initiale Evaluationsperiode ab. Zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnittes hatte kein Patient die bis zu zweijährige Extensionsperiode abgeschlossen. Anhand einer zweiten Kohorte wurde zusätzliche Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten, welche zuvor für mindestens drei Monate mit Eculizumab behandelt wurden, generiert. Für diese Kohorte 2 liegen jedoch keine adäquaten Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, sodass die Ergebnisse der Kohorte 2 im Nutzendossier ergänzend deskriptiv dargestellt wurden.

Bei der Studie C10-003 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, einarmige, multizentrische Studie der Phase 2 zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab als intravenöse Infusion in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit aHUS, die zuvor nicht mit Eculizumab therapiert wurden. Die Studienabschnitte gliederten sich in eine 7-tägige Screening-Phase, eine 26-wöchige initiale Evaluationsperiode, einer bis zu 2 Jahre langen Extensionsperiode und einer Follow-up-Periode mit einer Nachbeobachtung von bis zu einem Jahr. Insgesamt wurden 27 Patienten gescreent, von denen 22 Patienten in die Studie aufgenommen und mit Eculizumab behandelt wurden. Die übrigen 5 Patienten entsprachen nicht den Ein- bzw. Ausschlusskriterien dieser Studie. 19 Patienten schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode ab. 16 Patienten schlossen die Extensionsperiode ab, wobei 2 Patienten die Studie vor Eintritt in die Extensionsperiode beendeten.

Erwachsene Patienten

Bei der Studie ALXN1210-aHUS-311 handelt es sich um eine laufende, offene, einarmige, multizentrische Studie der Phase 3 zur Bestimmung der Sicherheit, der klinischen Wirksamkeit sowie der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Ravulizumab als intravenöse Infusion in der Behandlung von erwachsenen und adoleszenten Patienten mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert wurden. Es wurden in dieser Studie allerdings bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt nur erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen. Die Studienabschnitte gliedern sich in eine 7-tägige Screening-Phase, eine 26-wöchige initiale Evaluationsperiode und eine angeschlossene Extensionsperiode von bis zu zwei Jahren. Insgesamt wurden 74 Patienten gescreent, von denen 58 Patienten in die Studie aufgenommen und mit Ravulizumab behandelt wurden. 2 Patienten wurden aufgrund von Verstößen gegen die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nachträglich von dem FA-Set der Studie ausgeschlossen. In der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden somit 56 Patienten untersucht und mit Ravulizumab behandelt. 49 Patienten schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode ab und 47 Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts im Rahmen der Extensionsperiode weiterbehandelt.

Bei der Studie C10-004 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, einarmige, multizentrische Studie der Phase 2 zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab als intravenöse Infusion in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit aHUS, die zuvor nicht mit Eculizumab therapiert wurden. Die Studienabschnitte gliederten sich in eine 7-tägige Screening-Phase, eine 26-wöchige initiale Evaluationsperiode, einer bis zu 2 Jahre langen Extensionsperiode und einer Follow-up-Periode mit einer Nachbeobachtung von bis zu einem Jahr. Insgesamt wurden 44 Patienten gescreent, von denen 41 Patienten in die Studie eingeschlossen und mit Eculizumab behandelt wurden. Von den übrigen Patienten entsprachen 2 Patienten nicht den Ein- und Ausschlusskriterien und ein Patient wurde erst nach Ende der Rekrutierung gescreent und daher von der Studie ausgeschlossen. 38 Patienten schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode und die Extensionsperiode ab.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Ravulizumab zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung aHUS auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 beschrieben werden. Da zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab lediglich offene, einarmige klinische Studien vorlagen und daher die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab auf Basis von nicht adjustierten indirekten Vergleichen erfolgt, wurde jeweils eine systematische Literaturrecherche für Ravulizumab sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab durchgeführt. So wurde ein vollständiger Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sichergestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst pädiatrische und/oder erwachsene Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS, atypisches HUS). Mindestens 80 % der Studienpopulation sollten der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und mindestens ein Teil der Studienpopulation soll in einem Gesundheitssystem untersucht und behandelt worden sein, das mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar ist.

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von Ravulizumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die erste und einzige für aHUS zugelassene medikamentöse Behandlung mit Eculizumab (Soliris®) bestimmt.

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs der Zulassungsstudien mit Ravulizumab und der sich daraus ergebenden Notwendigkeit nicht adjustierter indirekter Vergleiche wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns vorgenommen. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab wurde aufgrund der hohen initialen Trefferzahl lediglich eine Einschränkung auf klinische Studien in Anlehnung an die von der UTHealth School of Public Health veröffentlichten Suchstrategie (27) vorgenommen (siehe Anhang 4-A).

Studiendauer

Da es sich bei aHUS um eine chronische Erkrankung handelt und der primäre Endpunkt der klinischen Studien mit Ravulizumab eine Evaluation der Ergebnisse nach 26 Studienwochen (Tag 183) vorsieht, wurden nur Studien mit einer Mindestdauer von 26 Wochen eingeschlossen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-15: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Studienpopulation	• Patientinnen und Patienten mit aHUS, mindestens 80 % der Studienpopulation entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet • Mindestens ein Teil der Studienpopulation wurde in einem mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbaren Gesundheitssystem untersucht und behandelt • Die in Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab untersuchten Patienten weisen basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der in den Ravulizumab-Studien untersuchten Populationen auf	Andere Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu	Andere Prüfintervention

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
		bewertendes Arzneimittel) oder Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) nach aktuell gültiger Produktinformation	
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	• Klinische Studien mit aHUS-Patienten • Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien
A6	Studiendauer	Beobachtungsdauer von mindestens 26 Wochen	Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung aHUS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 8. Mai 2020 jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die

Suchoberfläche Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind.

Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf humane/nicht-tierexperimentelle sowie auf englisch- und deutschsprachige Studien eingeschränkt. Zur Identifikation von RCT wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (28). Alle nicht als RCT identifizierte Publikationen wurden als weitere Untersuchungen in Betracht gezogen. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab wurde an dieser Stelle aufgrund der hohen initialen Trefferzahl in diesen beiden Datenbanken zusätzlich eine Einschränkung auf klinische Studien in Anlehnung an die von der UTHealth School of Public Health veröffentlichte Suchstrategie (27) vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben zur Nutzendossiervorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 20. und 27. Mai 2020 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, apps.who.int/trialsearch), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html).

Die Suche erfolgte jeweils separat nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Ultomiris®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (Soliris®) zur Behandlung von aHUS. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt. Die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff) wurde am 26. Mai 2020 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (verwendete Suchbegriffe: Ravulizumab, Ultomiris, ALXN1210) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (verwendete Suchbegriffe: Eculizumab, Soliris) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand der Titel und Abstracts identifiziert und im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Dabei kam es zu keinen Abweichungen zwischen den bewertenden Personen. Es wurden keine für das Anwendungsgebiet aHUS relevanten Studien identifiziert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Weitere Untersuchungen

Bei den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 sowie den Studien C10-003 und C10-004 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab handelt es sich um offene, einarmige Interventionsstudien, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen. Damit muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben. Dennoch wurden auf Endpunktebene endpunktspezifische Aspekte (Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) beurteilt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten weiteren Untersuchungen (ALXN1210-aHUS-312, ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004) erfolgte nach dem TREND-Statement.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab erfolgt anhand der Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 im Vergleich zu den Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab C10-003 und C10-004. Für alle Studien war Alexion Pharmaceutical Inc. Sponsor. In Abschnitt 4.3.2.3.3 ist sowohl für pädiatrische Patienten als auch für erwachsene Patienten jeweils ein einfacher, deskriptiver Vergleich sowie ein indirekter Vergleich der Ergebnisse der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 bzw. ALXN1210-aHUS-311 mit den Ergebnissen der Eculizumab-Studie C10-003 bzw. C10-004 dargestellt. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind jeweils bei der Beschreibung des einfachen, deskriptiven Vergleichs der Studienergebnisse zu entnehmen. Daher wurde auf eine separate Darstellung der einzelnen Studien verzichtet.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

Für die Studien ALXN1210-aHUS-311, ALXN1210-aHUS-312, C10-003 und C10-004 werden folgende demografische Charakteristika berichtet:

- Geschlecht

- Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation
- Ethnischer Hintergrund
- Körpergewicht bei der ersten Infusion der Studienmedikation
- Körpergröße zur Baseline

Krankheitscharakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-aHUS-311, ALXN1210-aHUS-312, C10-003 und C10-004 werden folgende Krankheitscharakteristika berichtet:

- CKD-Stadium zur Baseline
- Nierentransplantation vor Studienbeginn
- Plasmatherapie vor Studienbeginn
- Dialysepflicht zur Baseline
- eGFR zur Baseline
- Thrombozytenzahl zur Baseline
- LDH-Konzentration zur Baseline
- Hämoglobin zur Baseline
- ADAMTS13-Aktivität

Für die Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 wurden zusätzlich die folgenden Charakteristika dargestellt:

- Alter zum Zeitpunkt der ersten aHUS-Symptome
- Extrarenale Anzeichen und Symptome von aHUS vor Behandlung
- Auffällige Befunde der körperlichen Untersuchung zur Baseline
- Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung aufgrund von aHUS vor Screening
- Anzahl der Tage auf der Intensivstation

Für die Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 wurde jeweils zusätzlich die medizinische Vorgeschichte der Patienten berichtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-16: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Pädiatrische Patienten		Erwachsene Patienten	
			ALXN1210-aHUS-312	C10-003	ALXN1210-aHUS-311	C10-004
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X	X	X
X^1: Primärer Endpunkt X^2: Sekundärer Endpunkt		X^E: Explorativer Endpunkt X: Endpunkt wurde erhoben	X^M: Modifizierte Version des Endpunktes			

Tabelle 4-16 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

- Vollständiges TMA-Ansprechen
  - Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH-Konzentration bei gleichzeitiger Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um mindestens 25 % relativ zur Baseline
  - Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen
  - Normalisierung der Thrombozytenzahl (> LLN)
  - Normalisierung der LDH-Konzentration (< ULN)
  - Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um mindestens 25 % relativ zur Baseline

- Nierenfunktion
  - Dialysepflicht
  - Veränderung des CKD-Stadiums, bewertet anhand der eGFR an ausgewählten Tagen und als verbessert, unverändert und verschlechtert im Vergleich zum Ausgangswert eingestuft
  - Veränderung der eGFR relativ zur Baseline

- Fatigue
  - Fatigue, gemessen anhand des Fragebogens *Pediatric Functional Assessment of Chronic Therapy* Fatigue (Peds-FACIT-F) (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003)
  - Fatigue, gemessen mittels *Functional Assessment of Chronic Therapy* FACIT-Fatigue Version 4 (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004)

- Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312)
  - Einschätzung durch den Prüfarzt anhand von körperlichen Untersuchungen
  - aHUS-Symptomfragebogen: Von den Patienten berichtete Symptome und Anzeichen von aHUS (Gelbfärbung der Augen und/oder der Haut, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Angst, Schwäche, Fatigue, leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Schwellung oder sonstige Symptome)

- Gesundheitszustand ermittelt mittels EQ-5D VAS (nur erhoben in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004)

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE).

- Immunogenität (*anti drug antibodies* (ADA) bzw. *human anti-human antibodies* (HAHA) gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper)

Morbidität

Vollständiges TMA-Ansprechen

Dem aHUS liegt pathophysiologisch eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) zugrunde, welche Symptome wie Fatigue, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwindel und Übelkeit und, je nach Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung, Bluthochdruck und/oder terminales Nierenversagen umfasst (7, 29, 30). Das Vorliegen einer thrombotischen Mikroangiopathie wurde in dem Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Emicizumab in der Indikation Hämophilie A vom IQWiG und vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen in die Nutzenbewertung einbezogen (31-33).

Die Diagnostik einer TMA erfolgt durch die Trias aus Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie und akuter Nierenfunktionseinschränkung (*acute kidney injury*, AKI) (5, 6, 8, 34). Der Endpunkt „Vollständiges TMA-Ansprechen“ ist ein zusammengesetzter Endpunkt, welcher die drei Kriterien Normalisierung hämatologischer Parameter, bestehend aus der Normalisierung der Thrombozytenzahl (≥ LLN) und der Normalisierung der Laktatdehydrogenase (LDH)-Konzentration (≤ ULN), sowie die Verbesserung der Nierenfunktion anhand einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline beinhaltet. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten alle Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen, um als Responder klassifiziert zu werden.

Der Endpunkt „Vollständiges TMA-Ansprechen“ gibt direkten Aufschluss über den pathophysiologischen Zustand eines aHUS-Patienten und ist von hoher klinischer Relevanz. Die Diagnose einer TMA wird anhand der drei berücksichtigten Parameter Thrombozytenzahl, LDH-Konzentration und Serumkreatininkonzentration gestellt. Bei einer verzögerten Diagnose können eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie, eine Azidose oder arterieller Bluthochdruck auftreten. Bluthochdruck-vermitteltes Herzversagen, neurologische Komplikationen (Krampfanfälle), pulmonale Komplikationen oder eine Pankreatitis sind dann möglich (7, 29, 35). Zudem wird die konstante Überwachung dieser drei Parameter bei aHUS-Patienten zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes in der S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie vorgegeben und von verschiedenen nationalen und internationalen Konsens-Gremien und klinischen Experten empfohlen (6-8, 10, 21, 23, 36).

In den Studien ALXN1210-aHUS-311, ALXN1210-aHUS-312 und C10-004 wurden die genannten Parameter von einem Zentrallabor unter Verwendung etablierter und allgemein anerkannter Methoden analysiert. In Studie C10-003 war das Zentrallabor für das Probenmanagement und die Berichterstattung der lokalen Einzellabore verantwortlich. Um in diesem Fall einheitliche Vorgaben zwischen den Laboren zu schaffen, wurden Standardeinheiten definiert und entsprechende Umrechnungsfaktoren für jeden Labortest festgelegt, um alle Labortestergebnisse und entsprechende Referenzbereiche anzugleichen.

Die Referenzbereiche und somit die ULN sowie LLN für die Thrombozytenzahl und die LDH-Konzentration wurden als Normalbereiche vom Zentrallabor abhängig von Parametern wie Geschlecht und Alter des Patienten festgelegt. Die Thrombozytenzahl eines normalen Erwachsenen befindet sich im Allgemeinen etwa zwischen 150.000/µL und 400.000/µl (37), wobei eine Thrombozytopenie bei einer Thrombozytenzahl von < 150.000/µL besteht. Der Normalbereich für das Enzym LDH im Blut liegt im Allgemeinen etwa bei 120 – 240 U/L (37). LDH wird durch die als Hämolyse bezeichnete Zerstörung der Erythrozyten in den intravaskulären Raum freigesetzt, sodass während einer TMA erhöhte Konzentrationen an LDH im Blut zu finden sind (6, 23, 38). Dadurch dient die LDH-Konzentration als biochemischer Marker der Schwere der hämolytischen Anämie. Sowohl in der oben genannten S2k-Leitlinie als auch in nationalen und internationalen Publikationen sind die Thrombozytenzahl und die LDH-Konzentration als diagnostische Marker für das Vorliegen einer TMA definiert (6, 7, 25).

Als dritter diagnostischer Faktor ist die akute Nierenfunktionseinschränkung zu untersuchen, welche bei aHUS-Patienten bis hin zum terminalen Nierenversagen die Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation verursachen kann (39). Der geeignete Parameter zur Analyse der allgemeinen Nierenfunktion ist die Serumkreatininkonzentration, da diese stark mit der Leistungsfunktion der Nieren assoziiert ist und bei entsprechenden Werten das Vorhandensein einer AKI belegt (2, 4). Eine Verringerung des Serumkreatininwertes um ≥ 25 % relativ zur Baseline wurde bereits als valider und signifikanter Nachweis für die Verbesserung einer TMA verwendet (21). Zudem wurde diese Schwelle zur Beurteilung der Nierenfunktion bei Kontrastmittel-induzierter Nephropathie verwendet, um eine einsetzende Nierenfunktionseinschränkung bzw. Nephrotoxizität anhand einer Erhöhung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert festzustellen (40-42).

Da ein vollständiges TMA-Ansprechen die gleichzeitige Normalisierung bzw. Verbesserung aller drei diagnostischer Parameter erfordert, können so die unter der Behandlung mit dem Komplementinhibitor beobachteten Effekte zudem mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Arzneimittel zugeschrieben werden. Ein falsch-positives Ansprechen auf die Therapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab kann weitestgehend ausgeschlossen werden.

Aufgrund der mit TMA verbundenen Symptome und Komplikationen und der daraus resultierenden großen Bedeutung der drei TMA-Parameter für eine frühzeitige Diagnose sowie für die Überwachung des Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Effektes handelt

es sich beim vollständigen TMA-Ansprechen aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Nierenfunktion

Aufgrund der Bildung von Mikrothromben in der Mikrozirkulation gut durchbluteter Organe kommt es beim aHUS typischerweise zu einer ausgeprägten Nierenbeteiligung, die sich als ein akutes Nierenversagen (*acute kidney injury*; AKI) manifestiert. Es wurde gezeigt, dass es bei bis zu 60 % der aHUS-Patienten zum terminalen Nierenversagen kommt (7, 8). Daher ist es entscheidend, die Nierenfunktion bei aHUS-Patienten regelmäßig zu untersuchen. Darüber hinaus ist die Funktion der Nieren bei Kindern besonders schützenswert, da bei einer frühen Beeinträchtigung der Nieren die lebenslange Prognose deutlich schlechter ist. So ist die Mortalität von Kindern mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (*end-stage kidney disease*; ESKD) um das 30- bis 50-fache erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (43). Zudem hat eine Nierenschädigung, wie unten näher beschrieben, erheblichen negativen Einfluss auf die körperliche Entwicklung eines Kindes (44).

Dialysepflicht

Anhand der Analyse des globalen aHUS-Registers zeigte sich bei 59,5 % der aHUS-Patienten eine Dialyse-Vorgeschichte (45). Des Weiteren benötigten im Jahr 2016 laut einer Umfrage der Organisation „aHUS Alliance“ weltweit 68 % der aHUS-Patienten zu Beginn der Erkrankung eine Dialyse oder waren kontinuierlich dialysepflichtig (46).

Dabei besteht die größte mit der Dialyse verbundene Last laut der Angaben erwachsener aHUS-Patienten bzw. betreuender Personen von pädiatrischen aHUS-Patienten (107/233 Befragten, 46 %) in der Beeinträchtigung alltäglicher Routinen. 28 % der Befragten berichteten von einem negativen Einfluss der Dialyse auf die Arbeitsqualität oder von negativen Erfahrungen in der Schule. Ebenso viele Befragte sorgten sich um die Auswirkungen der Dialysepflicht auf andere Organe, wobei diese Zahl noch nicht die von den Patienten berichteten, mit der Dialyse verbundenen Komplikationen (z. B. Infektionen in Fisteln und überschüssige Flüssigkeit) berücksichtigt. 27 % der befragten dialysepflichtigen aHUS-Patienten berichteten zudem von Angst oder Depression, was eine häufige Komplikation der Hämodialyse mit negativem Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten darstellt (46). Zudem berichteten dialysepflichtige Patienten von mangelnder Erholung (43,8 %), Freudlosigkeit (41,1 %), Müdigkeit (41,8 %) und Reizbarkeit (37,5 %). Auch das Einhalten notwendiger Diätvorschriften und Einschränkungen in der Flüssigkeitsaufnahme werden von 25 % bzw. 32 % der dialysepflichtigen Patienten als belastend empfunden. 29,5 % der Patienten fühlen sich durch die Dialysepflicht in ihrer Fähigkeit zu reisen eingeschränkt (47). Wie in zahlreichen Studien festgestellt, ist auch die Lebensqualität bei Dialysepatienten deutlich beeinträchtigt (48-50).

Der Dialysestatus eines Patienten wurde kontinuierlich erfasst und Patienten wurden als dialysepflichtig angesehen, wenn sie innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Post-Baseline-Zeitpunkt eine Dialyse erhalten hatten. Terminale Niereninsuffizienz, operationalisiert anhand einer Dialysepflicht (über mindestens 30 Tage) bzw. einer

Nierentransplantation, wurde von IQWiG und G-BA bei der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Sacubitril/Valsartan im Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (51-53). Aufgrund der mit einer Dialyse einhergehenden Belastung und den mit einer Dialyse verbundenen Komplikationen handelt es sich aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei der Dialysepflicht um einen patientenrelevanten Endpunkt. Auch der G-BA schätzte die Dialysepflicht im Rahmen der Beratung vom 31. Oktober 2019 als patientenrelevanten Endpunkt ein (26).

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist im klinischen Alltag ein zuverlässiges Maß zur gesamtheitlichen Einschätzung der Nierenfunktion, da sie nach unterschiedlichsten strukturellen Schädigungen der Nieren üblicherweise reduziert ist und die Nierenfunktion gleichzeitig mit der GFR abnimmt (4). Auch gemäß der nephrologischen Leitlinie zu Diagnose und Management von chronischer Nierenerkrankung soll die Evaluation der Nierenfunktion anhand der eGFR erfolgen. Dabei wird die Schätzung der eGFR (*estimated GFR*) mittels der Serumkreatininkonzentration empfohlen. Eine Abnahme der eGFR wird in der klinischen Praxis auch zur Einschätzung einer möglichen Progression einer chronischen Nierenerkrankungen herangezogen. Für das Management einer akuten Nierenfunktionseinschränkung sowie möglicher Komplikationen einer chronischen Nierenerkrankung ist die eGFR ein essenzieller Parameter zur Einleitung diagnostischer, präventiver und therapeutischer Maßnahmen im klinischen Alltag. Der akute therapeutische Bedarf der Patienten wird anhand von eGFR-Schwellenwerten bestimmt, welche in den ärztlichen Leitlinien definiert sind (4, 54, 55).

Darüber hinaus wurde die eGFR auch als prädiktiver Faktor für Nierenschädigungen und Nierenversagen sowie damit verbundener Mortalität identifiziert (4). Zudem wurden signifikante Zusammenhänge der eGFR mit der physischen Funktion und Gesundheit sowie den Auswirkungen und der Belastung durch die Nierenerkrankung nachgewiesen. Dabei war eine Abnahme der eGFR mit einer Verstärkung der von den Patienten wahrgenommenen Belastung durch die Nierenfunktionseinschränkung verbunden (56). Auch die Ausprägung der mit einer Nierenerkrankung einhergehenden Symptome und psychischen Belastung ist negativ mit der eGFR korreliert (57).

Die Berechnung der eGFR erfolgte für Kinder (< 18 Jahre) mit der Schwartz-Formel. Diese Formel wird in der internationalen ärztlichen Leitlinie zum Umgang mit Nierenfunktionseinschränkungen für pädiatrische Patienten empfohlen und berücksichtigt neben dem Serumkreatininwert auch die Körpergröße der Patienten (4). Für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) wurde die eGFR anhand der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Formel berechnet. Diese Formel basiert ebenfalls auf dem Serumkreatininwert. Sie wird von verschiedenen internationalen ärztlichen Leitlinien empfohlen (54, 58) und wurde anhand einer Kohorte von 1628 Patienten validiert (59).

Aufgrund der zentralen Bedeutung der eGFR in der klinischen Versorgung von aHUS-Patienten und der Assoziation mit der von Patienten berichteten Gesundheit und

Krankheitslast handelt es sich aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei der eGFR um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Einschätzung der Nierenfunktion.

CKD-Stadien

Die aktuelle Nierenfunktion der Patienten wurde im Endpunkt Nierenfunktion auch anhand der Veränderung der CKD-Stadien über die Zeit operationalisiert. Das CKD-Stadium der Patienten wurde anhand der eGFR bestimmt und so die akute Nierenfunktion hinsichtlich einer Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilisierung, d.h. keine Veränderung, im Vergleich zur Baseline beurteilt.

Es gibt insgesamt fünf den jeweiligen eGFR-Spannen entsprechende CKD-Stadien, welche mit einer steigenden funktionellen und strukturellen Schädigung der Nieren einhergehen, wobei das Stadium 3 in zwei Substadien unterteilt wird. Stadium 1 (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m^2) und Stadium 2 (eGFR von 60 – 89 ml/min/1,73 m^2) zeichnen sich durch eine normale bzw. nur leichte Einschränkung der Nierenfunktion aus. Bei den Stadien 3a (eGFR von 45 – 59 ml/min/1,73 m^2) und 3b (eGFR von 30 – 44 ml/min/1,73 m^2) handelt es sich bereits um eine mittelgradige Niereninsuffizienz, bei der die Nierenfunktion mild bis moderat bzw. moderat bis hochgradig eingeschränkt ist. Beim Stadium 4 (eGFR von 15 – 29 ml/min/1,73 m^2) handelt es sich um eine hochgradige Niereninsuffizienz, während das Stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) ein schweres akutes Nierenversagen bedeutet (4). Die Einteilung der eGFR in die CKD-Stadien ist valide und wird in ärztlichen Leitlinien, u. a. der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), zum Umgang mit Nierenfunktionseinschränkungen in der klinischen Praxis angewendet (4, 54, 55).

In den Studien ALXN1210-aHUS-312, ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004 wurde die akute Nierenfunktion eines aHUS-Patienten anhand der dem jeweiligen CKD-Stadium entsprechenden eGFR bestimmt. Bei aHUS-Patienten liegt zu Beginn der Krankheitsepisode und somit zu Studienbeginn eine akute Nierenschädigung (*acute kidney injury*, AKI) vor. Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung hingegen ist definiert als das Vorliegen einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden Nierenschädigung (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) für mindestens 3 Monate (4). Aufgrund der Länge der initialen Evaluationsperiode von 183 Tagen kann die Entwicklung einer möglichen chronischen Nierenfunktionseinschränkung im Verlauf der Studien nachvollzogen werden und es können Aussagen darüber getroffen werden, wie viele Patienten eine chronische Nierenfunktionseinschränkung entwickeln. Ebenso kann ermittelt werden, bei wie vielen Patienten eine chronische Nierenfunktionseinschränkung unter Ravulizumab- bzw. Eculizumab-Behandlung verhindert werden konnte, da diese Patienten ihre akute Nierenfunktion vom CKD-Stadium 3a, 3b, 4 oder 5 zur Baseline hin zum CKD-Stadium 1 oder 2 zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) verbessern.

Die Mortalität von Patienten mit akuter Nierenschädigung ist signifikant erhöht (60-62). Dabei zeigen hospitalisierte Patienten mit akuter Nierenschädigung ein mehr als vierfach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu hospitalisierten Patienten ohne Schädigung der Nieren (Odds Ratio = 4,43) (63). Zudem besitzen Patienten, welche eine akute Nierenschädigung

erfahren, generell ein deutlich höheres Risiko eine chronische Nierenerkrankung oder eine Nierenerkrankung im Endstadium (*end stage renal disease*, ESRD) zu entwickeln (60-62). Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zeigen eine gesteigerte Mortalität und Morbidität (64-66). Dabei sind höhere CKD-Stadien mit einer massiven Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Leistung in physischen Funktionstests assoziiert (67). Auch bei niedrigen CKD-Stadien, beginnend mit Stadium 3a, sind Maßnahmen wie komplexe und spezielle Diäten sowie eine dauerhafte und rigorose Blutdruckkontrolle nötig. Neben den Symptomen der Nierenfunktionseinschränkung verringern die aus den eben genannten Maßnahmen resultierenden Einschränkungen die Lebensqualität der Patienten zusätzlich (4, 68, 69).

Außerdem geht ein höheres CKD-Stadium mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte und Mortalität einher (65). Die häufigsten Symptome einer Nierenfunktionseinschränkung, unabhängig vom CKD-Stadium, umfassen Fatigue (bei 77 % der Patienten), Knochen- oder Gelenkschmerzen und Juckreiz (jeweils bei 60 % der Patienten) und Appetitverlust (bei 51 % der Patienten). Im CKD-Stadium 5 ist eine Nierenersatztherapie zur Lebenserhaltung des Patienten unverzichtbar. Die Anzahl und Schwere der physischen und psychischen Symptome (z. B. Angst) bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind ähnlich der Belastung von Krebspatienten. Die Symptome treten selten allein, sondern meistens gemeinsam auf (3), wobei eine chronische Nierenerkrankung bereits in frühen Stadien deutliche Symptome verursacht, die mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen (56, 70). Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankung (Stadium 4 oder 5) benötigen über Jahre hinweg bis hin zu ihrem Tod intensive, palliative Pflege und Unterstützung durch Dialyse oder Transplantation (4).

In verschiedenen Studien wurden bereits die Auswirkungen einer akuten Nierenschädigung bei Kindern untersucht. Dabei wurde deutlich, dass eine akute Nierenschädigung im Kindesalter das Risiko für eine ESRD signifikant erhöht (71). Eine akute Nierenschädigung führt zudem zu langfristigen negativen Auswirkungen und Spätfolgen für die Funktion der Nieren und steht durch die strukturellen Schädigungen der Nieren vermutlich in direkter Verbindung mit der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (72, 73). Außerdem ist eine akute Nierenschädigung bei Kindern mit einer signifikanten und rasch eintretenden Morbidität und Mortalität verbunden, welche zudem langwierige Hospitalisierungen erfordert und auch bei Abklingen der akuten Nierenfunktionseinschränkung zu permanenten Langzeitschäden der Nieren führt. Eine signifikante strukturelle Schädigung sowie eine damit verbundene Entzündung der Nieren kann bereits sehr früh und weitestgehend unbemerkt auftreten. Abhängig von der Schwere der Entzündung und dem Ort der Schädigungen innerhalb der Nieren entwickelt sich auch bei Kindern eine chronische Nierenfunktionsstörung in Form von Proteinurie, Bluthochdruck, chronischer Nierenerkrankung oder ESRD (72).

Die Studie NAPRTCS (North American Pediatric Renal Collaborative Trials) untersuchte anhand von 4166 pädiatrischen und adoleszenten Patienten im Alter von 2 bis 19 Jahren mit

CKD-Stadium 2 bis 4 die Progressionsrate hin zum Nierenversagen (CKD-Stadium 5). Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4 zeigten nach einem Jahr eine Progressionsrate von 43,0 % und nach drei Jahren eine Progressionsrate von 74,5 %. Die mediane Zeit bis zum Nierenversagen betrug dabei 15,5 Monate. Bei Patienten mit CKD-Stadium 3 lag die Progressionsrate nach einem Jahr bzw. nach drei Jahren bei 8,6 % bzw. 28,8 %. Hier betrug die mediane Zeit bis zum terminalen Nierenversagen 67,8 Monate. Sogar bei Kindern und Jugendlichen mit CKD-Stadium 2 wurde nach drei Jahren eine Progressionsrate hin zum Nierenversagen von 15,4 % festgestellt mit einer medianen Zeit bis zum terminalen Nierenversagen von 137,7 Monaten (74). Somit stellen insbesondere bei pädiatrischen Patienten alle Stadien der Nierenfunktionseinschränkung ein relevantes Risiko dar, ein Nierenversagen zu erleiden. Kinder und Jugendliche stellen darüber hinaus in Bezug auf die Folgen, welche mit einer chronischen Nierenerkrankung verbunden sind, eine besondere Risikogruppe dar. In verschiedenen Studien wurde das deutlich verminderte Körperwachstum von Kindern als Folge einer chronischen Nierenerkrankung untersucht (44, 75). Behnisch et al. ermittelten bei 21 % der pädiatrischen Patienten mit CKD-Stadium 3a und bei 46 % der pädiatrischen Patienten mit CKD-Stadium 5 eine verkürzte Statur, wobei bei allen CKD-Stadien eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit beobachtet werden kann (76). Aus einem Minderwuchs ergeben sich häufig psychosoziale Probleme, welche auch im Erwachsenenalter weiterhin bestehen und in einer deutlich verringerten Lebensqualität resultieren (77).

Bei der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Belatacept im Anwendungsgebiet der Prophylaxe einer Transplantatabstoßungsreaktion wurde eine Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 bereits von IQWiG und G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (78, 79). Wie oben dargelegt, geht eine Verschlechterung des CKD-Stadiums unmittelbar mit einer Verschlechterung des symptomatischen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten einher. Die CKD-Stadien geben direkten Aufschluss über die Nierenfunktion der Patienten einschließlich Niereninsuffizienz sowie Nierenversagen, wobei auch niedrige CKD-Stadien signifikante Einflüsse auf die Lebensqualität haben und den Behandlungsbedarf der Patienten anzeigen. Es handelt sich daher aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei allen CKD-Stadien, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Fatigue

aHUS manifestiert sich zunächst mit unspezifischen Symptomen. Dabei wird Fatigue 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 (6). Fatigue stellt aus Sicht von Alexion Pharma Germany GmbH einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität dar und auch der G-BA schätzte im Rahmen der Beratung vom 31. Oktober 2019 Fatigue als einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität ein (26).

Peds-FACIT-F

In den pädiatrischen Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) wurde zur Erfassung der Fatigue der Fragebogen *Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) *Fatigue* (Peds-FACIT-F) verwendet. Dieser beinhaltet eine Sammlung an kindgerechten Fragen, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der in den Studien verwendete Fragebogen umfasst 13 Items, die die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten bewerten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (die ganze Zeit). Die Gesamtskalenwerte liegen somit im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue und damit eine bessere Lebensqualität anzeigen.

Der Peds-FACIT-F wurde ursprünglich zur Erfassung der im Rahmen von Krebserkrankungen bei pädiatrischen Patienten auftretenden Fatigue entwickelt und berücksichtigt den unterschiedlichen Grad der Lesefähigkeit von Kindern verschiedener Altersstufen sowie die Unterschiede in der Wahrnehmung der durch Fatigue entstehenden Krankheitslast über die Zeit. Die Items des Fragebogens wurden der *Pediatric Fatigue Item Bank* (pedsFIB) entnommen. Der Peds-FACIT-F besitzt stabile Messeigenschaften über Alter, Geschlecht und Art der Krebserkrankung hinweg und diskriminiert zwischen Patienten mit und ohne Anämie und zwischen Patienten mit unterschiedlichem funktionellem Status. Hinsichtlich der Reliabilität wurde ein Cronbach's Alpha von 0,941 und damit eine hohe interne Konsistenz ermittelt. Die adjustierte Item-Gesamtkorrelation betrug im Mittel 0,718 (Min = 0,506, Max = 0,818) und ist damit zufriedenstellend. Zudem konnte ein robuster Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Peds-FACIT-F und den Werten des Fragebogens *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric Fatigue* nachgewiesen werden (80).

Die Responderanalyse der Peds-FACIT-F-Skalenwerte wurde anhand der für den Fragebogen ermittelten klinischen Relevanzschwelle (*Minimal Important Difference*, MID) von 4,7 Punkten durchgeführt (81).

FACIT-Fatigue

Bei den erwachsenen Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) wurde Fatigue anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) erhoben. Wie der Peds-FACIT-F beinhaltet der FACIT-Fatigue-Fragebogen eine Sammlung an Fragen in Bezug zur Lebensqualität, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst ebenfalls 13 Items, die die von den Patienten selbst berichtete Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten bewerten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark). Die Gesamtskalenwerte liegen auch hier im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue und eine bessere Lebensqualität anzeigen.

Die FACIT-Fatigue-Skala wurde für zahlreiche chronische Krankheiten wie systemische Lupus erythematodes, HIV/AIDS, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Parkinsonkrankheit und Eisenmangelanämie validiert (82-85) und hat sich insgesamt in zahlreichen Anwendungsgebieten inklusive CKD als reliabel und valide erwiesen (86, 87). Zudem wurde der Fragebogen erfolgreich im globalen aHUS-Register zur Erfassung der Fatigue bei mit Eculizumab behandelten und nicht mit Eculizumab behandelten Patienten eingesetzt (88). Außerdem berichteten Patienten mit CKD anhand der FACIT-Fatigue-Skala von einer statistisch signifikant stärkeren Fatigue als gesunde Kontrollprobanden (89), sodass der Fragebogen ausreichend sensitiv für die Diskrimination von Patienten mit einer Nierenerkrankung und gesunden Probanden erscheint. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wird auch bei Dialysepatienten eingesetzt (90) und zeigte in einer chinesischen Patientenstichprobe eine zufriedenstellende Validität und Reliabilität (91). Bei der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Ravulizumab, Siltuximab, Tofacitinib, Sarilumab und Sebelipase alfa wurde die anhand der FACIT-Fatigue-Skala erhobene Fatigue vom G-BA bereits in den Anwendungsgebieten paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), multizentrische Castleman-Krankheit, rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis sowie Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) als patientenrelevant anerkannt (92-99).

Für die Responderanalyse der FACIT-Fatigue-Skalenwerte ist für die Beurteilung der klinischen Relevanz ein Schwellenwert von 3 Punkten etabliert (83, 100-103). Aus diesem Grund wurde die Responderanalyse für die FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte mit einer MID von 3 Punkten durchgeführt.

Insgesamt stellt aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH die mittels Peds-FACIT-F und FACIT-Fatigue-Skala erhobene Fatigue bei pädiatrischen bzw. erwachsenen Patienten mit aHUS einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar.

Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome

Von den Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen

In den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 schätzten die Patienten das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der folgenden Symptome anhand eines aHUS-spezifischen Symptomfragebogens ein: Gelbfärbung der Augen und/oder der Haut, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Angst, Schwächegefühl, Fatigue, leichte Blutergüsse bzw. abdominelle Blutungen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe (Durchfall), Schwellungen und sonstige Symptome, die von den Patienten ergänzt werden konnten. Dabei gaben die Patienten zunächst für jedes Symptom an, ob es in der vergangenen Woche aufgetreten war. Wenn ja, gaben die Patienten zusätzlich die Häufigkeit des jeweiligen Symptoms in der vergangenen Woche mithilfe einer 4-Punkte-Skala an: „selten“, „gelegentlich“, „häufig“ und „fast ständig“ (engl. „*rarely*“, „*occasionally*“, „*frequently*“, „*almost constantly*“). Außerdem gaben die Patienten den Schweregrad jedes Symptoms anhand der Kategorien „leicht“, „mäßig“, „schwer“ und „sehr schwer“ an (engl. „*slight*“, „*moderate*“, „*severe*“, „*very severe*“) sowie das damit verbundene Leiden (engl. „*distress/bother*“) mithilfe einer 5-Punkte-Skala von

„überhaupt keins“ über „ein wenig“, „ein bisschen“, „ziemlich viel“ bis „sehr viel“ („*not at all*“, „*a little bit*“, „*somewhat*“, „*quite a bit*“, „*very much*“) an. Gemäß der a priori geplanten Analyse wurden für jedes Symptom und für jeden Beobachtungszeitpunkt die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Symptom berechnet.

In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde der Fragebogen von Patienten ab 12 Jahren selbst ausgefüllt. Für Patienten unter 12 Jahren wurden die Angaben von der jeweiligen betreuenden Person gemacht. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die pädiatrischen Patienten und deren Betreuer zu reduzieren, wurde der Fragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerung 5 ab dem 23. August 2018 nicht mehr erhoben (104). Die bis zu diesem Zeitpunkt für Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 gesammelten Daten wurden für die Erstellung des Nutzendossiers gemäß der a priori im statistischen Analyseplan geplanten Methodik analysiert und dargestellt.

Einschätzung extrarenaler Anzeichen und Symptome durch den Prüfarzt

Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome des aHUS wurden in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 außerdem vom Prüfarzt eingeschätzt. Dabei wurde eine Zusammenstellung aus klinischen Labormessungen, der Prüfung der Vitalfunktionen und der Organsysteme berücksichtigt. Dafür wurden die einzelnen Organsysteme untersucht und in kardiovaskuläre (z. B. Bluthochdruck), die Lunge betreffende (z. B. Kurzatmigkeit oder Pleuraerguss), das zentrale Nervensystem betreffende (z. B. Kopfschmerzen oder Lethargie), gastrointestinale (z. B. Übelkeit oder abdominelle Schmerzen), die Haut betreffende (z. B. Petechie) und die Skelettmuskulatur betreffende (z. B. Myalgie) Krankheitsanzeichen und Symptome unterteilt. Auch hier wurden gemäß der a priori geplanten Analyse für jedes Symptom und für jeden Beobachtungszeitpunkt die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Symptom ermittelt.

Extrarenale Manifestationen von aHUS wurden auch für die deutsche Kohorte des globalen aHUS-Registers für die Organsysteme gastrointestinal, kardiovaskulär, pulmonal und das zentrale Nervensystem betreffend erfasst und analysiert (105). Somit entsprechen die in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 vom Prüfarzt erhobenen Krankheitsanzeichen und Symptome den in der deutschen Kohorte des aHUS-Registers dokumentierten extrarenalen Manifestationen.

Die im Endpunkt extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome erfassten Krankheitsanzeichen und Symptome sind laut der ärztlichen Leitlinien und führenden klinischen Experten in der Diagnose und Behandlung von aHUS charakteristisch für die Erkrankung und gehen mit einer hohen Krankheitslast einher (6-9, 106, 107). Die Symptome des aHUS sind zudem mit einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität der Patienten verbunden (108). Daher handelt es sich aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei den extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen des aHUS um einen patientenrelevanten Endpunkt. Auch laut Einschätzung des G-BA im Rahmen der Beratung vom 31. Oktober 2019 sind extrarenale Manifestationen des aHUS, insbesondere Fatigue,

abdominelle Beschwerden (z. B. Schmerzen), Blutungen und Symptome der Niereninsuffizienz, im vorliegenden Anwendungsgebiet aHUS patientenrelevant (26).

Gesundheitszustand

Das Instrument *EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D) ist ein Fragebogen, welcher ursprünglich als standardisiertes, generisches, nicht-krankheitsspezifisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt wurde (109). Die visuelle Analogskala (VAS) ist eine Komponente des EQ-5D und stellt eine vertikale 20 cm lange Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) dar. Dabei führen die Befragten eine Selbstbewertung durch, die den eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einschätzt (110). Folglich handelt es sich bei der Feststellung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS um einen Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Der Gesundheitszustand eines Patienten ist von direkter und hoher Relevanz, da er Aufschluss darüber gibt, wie sich der Patient fühlt. Ein verschlechterter Gesundheitszustand hat weitreichende Folgen mit erheblichen Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens wie das Sozial- oder das Arbeitsleben. Eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich besonders bei Patienten mit Dialysepflicht erkennen (48). Daher ist der Gesundheitszustand für aHUS-Patienten von besonderer Bedeutung. Die hohe Reliabilität und Validität der EQ-5D VAS wurden bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen festgestellt (111). Zudem wurde der EQ-5D VAS als generisches, nicht-krankheitsspezifisches Instrument zur Feststellung des Gesundheitszustandes von Patienten vielfältiger weiterer Erkrankungen genutzt, wie z. B. Hämophilie A, Diabetes Mellitus Typ 2, rheumatoide Arthritis, HIV-Infektion oder mykobakterielle Lungenerkrankung (112-116).

Da der EQ-5D für die Anwendung bei Erwachsenen entwickelt wurde, wurde der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS nur für erwachsene Patienten und damit in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) erhoben. Es sind für jeden Erhebungszeitpunkt die absoluten Werte, die entsprechende Veränderung zur Baseline sowie der Anteil der Patienten, welche eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreichten, dargestellt. Nach Pickard et al. wurde für die EQ-5D VAS zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Schwellenwert (*minimal important difference*, MID) von 7 bis 10 Punkten etabliert (111). In den genannten Studien wurde der konservativste Schwellenwert von 10 Punkten für die Responderanalysen herangezogen.

Der anhand der EQ-5D VAS erhobene Gesundheitszustand wurde beispielsweise bei den Nutzenbewertungsverfahren der Wirkstoffe Emicizumab (Hämophilie A), Nintedanib (Lungenfibrose), Dolutegravir/Rilpivirin (rheumatoide Arthritis) und Patisiran (Amyloidose) bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und jeweils für die Nutzenbewertung herangezogen (31, 32, 117-125). Zusätzlich wurde der für die Responderanalyse verwendete Schwellenwert von 10 Punkten bereits bei der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Nivolumab (Nierenzellkarzinom), Dacomitinib (Lungenkarzinom) und Pembrolizumab (Lungenkarzinom) vom G-BA akzeptiert (126-131). Insgesamt handelt es sich somit beim

Gesundheitszustand, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet aHUS.

Lebensqualität

In den pädiatrischen Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 sowie in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 mit erwachsenen Patienten kam jeweils das *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) zum Einsatz, das aus einer Sammlung an Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht (83). Da in allen Studien jeweils nur die Fatigue-Skala erhoben wurde, wurden die Ergebnisse der FACIT-Fatigue-Erhebungen der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Bei den erwachsenen Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 wurde zusätzlich der Fragebogen EQ-5D erhoben, der ebenfalls zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt wurde (110). Dabei sind im Sinne der Definition eines patientenrelevanten Nutzens (14) insbesondere die Ergebnisse der Erhebung anhand der VAS relevant. Diese Erhebung spiegelt eine Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes eines Patienten wider und wird daher als Endpunkt der Kategorie Morbidität dargestellt.

Sicherheit

Inzidenz von unerwünschten Ereignissen

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich […] der Verringerung von Nebenwirkungen“ (132). Somit sind therapiebedingte, aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) patientenrelevant.

In den Studien ALXN1210-aHUS-311, ALXN1210-aHUS-312, C10-003 und C10-004 wurden alle UE gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) eingestuft und dokumentiert. In den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 wurde der Schweregrad eines UE anhand der CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) beurteilt. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

Da die Hemmung des Komplementproteins C5 die Anfälligkeit für Infektionen erhöht, die insbesondere durch Meningokokken verursacht werden, wurden in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 Meningokokken-Infektionen als UE von besonderem Interesse betrachtet.

Immunogenität

Es konnte bereits für verschiedene andere Erkrankungen gezeigt werden, dass bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern das Vorliegen von körpereigenen Antikörpern, die gegen den monoklonalen Antikörper gerichtet sind, Einfluss auf die Konzentration des monoklonalen Antikörpers im Serum der Patienten sowie auf die Wirksamkeit der Therapie

haben kann (133, 134). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikationen (*Anti drug antibodies*, ADA bzw. *human anti-human antibodies*, HAHA), inklusive neutralisierender Antikörper (*Neutralizing antibodies*, NAB), mittels Bluttests zur Bestimmung des jeweiligen Serumtiters erfasst.

Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312

In den Ravulizumab-Studien wurden die Proben der Studienteilnehmer in den Laboren des Unternehmens PPD® analysiert. Die Immunogenität von Ravulizumab wurde zunächst in einem Screening-Test durch die Quantifizierung der gesamten ADA in der humanen Serumprobe mithilfe eines dreistufigen Vorgehens und anschließender Elektrochemilumineszenz-Messung bestimmt, wobei beim Vorliegen von ADA ein Chemilumineszenz-Signal gemessen werden konnte. Ein Testergebnis wurde als potenziell positiv angesehen, wenn der Messwert der Probe höher war als ein Grenzwert, der aus den negativen Kontrollen und einem Normalisierungsfaktor ermittelt wurde. War der Messwert der Probe niedriger als der Grenzwert, wurde das Ergebnis als negativ angesehen.

Für Proben, die ein potenziell positives Ergebnis in diesem Screening-Test zeigten, wurde ein Bestätigungstest durchgeführt. Hierbei wurde der Screening-Test für die entsprechenden Proben ohne und mit Ravulizumab (50 µg/mL) wiederholt, um damit die prozentuale Inhibition von Ravulizumab durch die ADA zu berechnen. Um zu beurteilen, ob die ADA spezifisch für Ravulizumab waren, wurde eine Grenze der prozentualen Inhibition von 34,5 % definiert. Proben, die eine prozentuale Inhibition größer oder gleich diesem Grenzwert aufwiesen, wurden als positiv angesehen. Proben, die eine prozentuale Inhibition unterhalb des Grenzwertes aufwiesen, wurden als negativ angesehen. Bei Proben, die ein positives Ergebnis im Bestätigungstest gezeigt hatten, wurden zur Verifizierung der positiven Ergebnisse die entsprechenden Titer bestimmt.

Des Weiteren wurde das Vorhandensein von NAB mit validierten Tests untersucht. Dazu wurde ein Elektrochemilumineszenz-Immunassay mit gelabeltem C5 durchgeführt, um NAB über ein Chemolumineszenz-Signal zu detektieren und die prozentuale Inhibition zu berechnen. Um zu beurteilen, ob NAB vorlagen, wurde eine Grenze der prozentualen Inhibition von 13,55 % definiert. Proben, die eine prozentuale Inhibition größer oder gleich diesem Grenzwert aufwiesen, wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von NAB als positiv angesehen. Proben, die eine prozentuale Inhibition unterhalb des Grenzwertes aufwiesen, wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von NAB als negativ angesehen.

Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004

Die Proben der Studienteilnehmer in den Studien C10-003 und C10-004 wurden verwaltet und vorbereitet vom *ACM Global Central Laboratory* und Alexion zur Analyse geschickt.

Die Analyse von HAHA gegen Eculizumab in humanem Serum wurden mittels des MSD Sector Imager 2400 durchgeführt, einem Elektrochemilumineszenz *Bridging Assay* zur Detektion von humanen Antikörpern gegen Eculizumab. Der untere Sensitivitätsgrenzwert des Assays betrug 2 ng/mL für die monoklonalen Antikörper gegen Eculizumab Antikörper E11 und A10 sowie 10 ng/mL bei Verwendung des polyklonalen Kaninchen-Anti-

Eculizumab-Antikörpers. Ergebnisse einer Studienprobe mit einem Signal/Rausch-Verhältnis von ≥ 1,3 wurden im Screening-Test als positiv gewertet. Nach einem positiven Screening-Test wurden die Proben erneut in einem Bestätigungstest überprüft, wobei ein Signal/Rausch-Verhältnis von ≥ 1,6 als positiv erachtet wurde. Die im Bestätigungstest positiven Proben wurden im NAB-Assay getestet. Es wurde eine Grenze der prozentualen Inhibition von ≥ 23 % definiert. Proben, die eine prozentuale Inhibition größer oder gleich diesem Grenzwert aufwiesen, wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von NAB als positiv angesehen. Proben, die eine prozentuale Inhibition unterhalb des Grenzwertes aufwiesen, wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von NAB als negativ angesehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Patienten- und Krankheitscharakteristika der klinischen Studien nicht ausreichend vergleichbar waren. So wurden in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) Kinder und Jugendliche unterhalb von 18 Jahren eingeschlossen, während in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nur erwachsene Patienten rekrutiert wurden. Eine Meta-Analyse über beide Ravulizumab- bzw. Eculizumab-Studien erschien somit nicht adäquat.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Deskriptive Vergleiche auf Basis der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) sowie C10-004 und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Für die Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 sowie die Eculizumab-Studien C10-004 und C10-003 wurden jeweils für die Endpunkte „vollständiges TMA-Ansprechen“ sowie „Nierenfunktion“ (Dialysepflicht, eGFR) separate Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Vollständiges TMA-Ansprechen

In den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und ALXN1210-aHUS-311 waren für den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) jeweils zwei Sensitivitätsanalysen a priori geplant:

1) Die Wirksamkeitsanalyse wurde für das PP-Set wiederholt, um die Robustheit der für das FA-Set beobachteten Ergebnisse zu überprüfen.
2) Da die Behandlung mit Ravulizumab laut Produktinformation unabhängig vom Dialysestatus der Patienten erfolgt (1), wurde eine modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens verwendet, die auch Patienten einschloss, welche zur Baseline eine Dialyse erhielten, d.h. alle Patienten, die innerhalb von 5 Tagen vor der ersten Ravulizumab-Dosis dialysiert wurden. Bei Patienten, die zur Baseline dialysepflichtig waren, wurde die Serumkreatininkonzentration nicht ermittelt. Daher wurde in der modifizierten Version des vollständigen TMA-Ansprechens für diese Patienten das Kriterium einer Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline durch das Kriterium eines veränderten Dialysestatus, d.h. eines dialysefreien Status gegenüber der Baseline ersetzt, wobei der dialysefreie Status mindestens vier Wochen aufrechterhalten werden musste. Die Definition des vollständigen TMA-Ansprechens blieb unverändert für alle übrigen Patienten, sodass auch die modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens für die Gesamtzahl der Patienten im FA-Set bzw. der PP-Population analysiert wurde.

Auch in der Eculizumab-Studie C10-003 wurde die Wirksamkeitsanalyse des vollständigen TMA-Ansprechens als Sensitivitätsanalyse für die PP-Population wiederholt. Im Rahmen des deskriptiven Vergleichs wurden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse deskriptiv mit den für die PP-Population der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) ermittelten Ergebnissen verglichen.

In der Studie C10-004 wurde im Rahmen einer a priori geplanten Sensitivitätsanalyse das sogenannte „modifizierte“ vollständige TMA-Ansprechen analysiert, welches der in den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und ALXN1210-aHUS-311 sowie in der Eculizumab-Studie C10-003 verwendeten Definition des vollständigen TMA-Ansprechens entsprach. Aus diesem Grund wurden für die Studie C10-004 im vorliegenden

Nutzendossier beim Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ ausschließlich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des ursprünglich als „modifiziert“ bezeichneten TMA-Ansprechens berichtet und deskriptiv mit den in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 beobachteten Ergebnissen verglichen.

Nierenfunktion

Dialysepflicht

In allen oben genannten klinischen Studien wurden für den Anteil der Patienten mit Dialysepflicht Sensitivitätsanalysen nach Dialysestatus zur Baseline durchgeführt, um die Robustheit der für das FA-Set bzw. die ITT-Population beobachteten Ergebnisse zu überprüfen. Dabei galten Patienten zur Baseline als dialysepflichtig, wenn sie zur Baseline oder innerhalb der 5 Tage vor der Baseline (Tag -5 bis Tag 0) eine Dialyse erhalten hatten.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 mit pädiatrischen Patienten wurde die Wirksamkeitsanalyse der eGFR im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das PP-Set wiederholt, um die Robustheit der für das FA-Set beobachteten Ergebnisse zu evaluieren. In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 mit erwachsenen Patienten wurde zu diesem Zweck die Wirksamkeitsanalyse der eGFR im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ebenfalls für das PP-Set sowie zusätzlich nach Nierentransplantationsstatus wiederholt.

Indirekte Vergleiche auf Basis gematchter Populationen

Um die Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Basis gematchter Populationen sowie deren Übertragbarkeit auf eine größere Population zu überprüfen, wurden für erwachsene aHUS-Patienten für jeden Endpunkt zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.6):

1) Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan oder Japan wurden aus der Analyse ausgeschlossen, um den Einfluss möglicher genereller Unterschiede in der medizinischen Patientenversorgung und dem Management von aHUS in asiatischen Ländern auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zu untersuchen.

2) Da Sterbefälle potenziell auch als zufällige Ereignisse unabhängig von der Behandlung beobachtet werden und somit die Ergebnisse der Analysen verzerren können, wurden Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die im Verlauf der initialen Evaluationsperiode der Studien verstarben (ALXN1210-aHUS-311: n = 4).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Nutzendossier nur für die Population erwachsener aHUS-Patienten durchgeführt, da nur in dieser Population die Patientenzahlen der Studien (Ravulizumab: ALXN1210-aHUS-311, N = 58, zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab: C10-004, N = 41) ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe (14) zumindest für einige Subgruppenmerkmale zu erfüllen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen der pädiatrischen Studien (Ravulizumab: ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1, N = 21; zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab: C10-003, N = 22) wurden für die Population pädiatrischer aHUS-Patienten keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt)

Für den primären Endpunkt, den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183), waren in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) für die folgenden Subgruppenmerkmale deskriptive Subgruppenanalysen a priori geplant:

- Geschlecht (weiblich, männlich),
- Geografische Region (Europa, Ostasien, Nordamerika),
- Ethnischer Hintergrund (weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch oder alaskanischer Ureinwohner, unbekannt, sonstige),
- Ethnizität (nicht-hispanisch oder Latino, hispanisch oder Latino, unbekannt),
- Nierentransplantationsstatus (Erhalt eines Nierentransplantats vor Studienbeginn ja/nein),
- Dialysestatus (Dialysepflicht zur Baseline ja/nein),
- Erfüllen der TMA-Kriterien an Tag 1 (ja/nein),
- Immunogenität (niemals positiv auf ADA getestet, jemals positiv auf ADA getestet).

In der Studie C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) waren für den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen (modifizierte Version) deskriptive Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale a priori geplant:

- Geschlecht (weiblich, männlich),
- Ethnischer Hintergrund (weiß, sonstige),
- Nierentransplantationsstatus (Erhalt eines Nierentransplantats vor Studienbeginn ja/nein),
- Dialysestatus (Dialysepflicht zur Baseline ja/nein),
- Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre).

Auf Basis dieser a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalysen wurde für den Endpunkt vollständiges TMA-Ansprechen ein deskriptiver Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab für die Subgruppenmerkmale vorgenommen, die in beiden Studien untersucht wurden: Geschlecht, ethnischer Hintergrund, Nierentransplantationsstatus und Dialysestatus. Um einen deskriptiven Vergleich auch für das Merkmal Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation zu ermöglichen, wurde für die Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auf Basis der in der Eculizumab-Studie C10-004 a priori geplanten Altersgruppen (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) vorgenommen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials eines deskriptiven Vergleichs wurde auf die Durchführung von Post-hoc-Subgruppenanalysen für die Studie C10-004 verzichtet. Außerdem wurde aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse eines naiven indirekten Vergleichs der Daten der Studien ALXN1210-aHUS-311

(Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auf Homogenitäts- bzw. Interaktionstests verzichtet.

Um ein vollständiges Bild zur Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab zu präsentieren, wurden im vorliegenden Nutzendossier auch alle weiteren in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalysen dargestellt. Außerdem wurde für den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) zusätzlich post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere basierend auf dem CKD-Stadium zur Baseline, welches gemäß den klinischen Leitlinien anhand der eGFR bestimmt wurde (4), durchgeführt.

Nierenfunktionseinschränkungen stellen die für aHUS charakteristischen Manifestationen dar und auch zur gesicherten Diagnose eines aHUS muss eine akute Nierenfunktionseinschränkung vorliegen (5, 25). Dabei können im Rahmen eines aHUS Nierenfunktionseinschränkungen aller CKD-Stadien auftreten, mit einer Häufung der Fälle in den beiden höchsten CKD-Stadien 4 und 5 (135), die eine hochgradige Niereninsuffizienz bzw. ein Nierenversagen kennzeichnen. Daher ist das CKD-Stadium aus Sicht von Alexion ein geeigneter Parameter zur Einschätzung der Krankheitsschwere des aHUS. Auch der G-BA bestätigte in der Beratung 2019-B-203 vom 31. Oktober 2019 das CKD-Stadium als adäquaten Parameter zur Unterteilung der Krankheitsschwere bei aHUS-Patienten (26).

Deskriptive Subgruppenanalysen für weitere patientenrelevante Endpunkte der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)

Für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sowie für die Sicherheit waren in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse eines naiven Vergleichs der Daten wurde auf die Durchführung von Post-hoc-Subgruppenanalysen für die Studie C10-004 verzichtet. Um dennoch ein differenzierteres Bild der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab zu gewährleisten, wurden für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 deskriptive Subgruppenanalysen nach Geschlecht (weiblich, männlich), Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline: 1, 2, 3a, 3b, 4, 5) und geografischer Region (Europa, Ostasien, Nordamerika) durchgeführt:

- Anteil an Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) die Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 %),
- Anteil an Patienten mit Dialysepflicht,
- Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline,
- Veränderung der eGFR im Vergleich zur Baseline,

- Fatigue (Veränderung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes im Vergleich zur Baseline, Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um ≥ 3 Punkte),
- Anteil an Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen (von den Patienten anhand des aHUS-Symptomfragebogens berichtet),
- Gesundheitszustand (Veränderung des EQ-5D VAS-Wertes im Vergleich zur Baseline, Anteil an Patienten mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte),
- Sicherheit (Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen auftraten).

Subgruppenanalysen auf Basis eines indirekten Vergleichs

Der jeweils für die Gesamtpopulationen der Ravulizumab-Studien (ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312) bzw. der Eculizumab-Studien (C10-004 und C10-003) durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf einem Eins-zu-Eins-Matching der Populationen mithilfe der Propensity-Score-Methode (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Aufgrund der Natur des Ansatzes eines Eins-zu-Eins-Matchings können einige Patienten der Studienpopulationen in den Analysen zum indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden, sodass die aus dem Matching resultierenden Patientenzahlen mit 34 erwachsenen Patienten bzw. 16 pädiatrischen Patienten pro Studie bzw. Behandlung bereits sehr klein waren. Somit wurde das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in der Regel nicht erreicht, sodass auf Subgruppenanalysen auf Basis des indirekten Vergleichs verzichtet wurde.

Um jedoch den Einfluss der geografischen Region und dabei insbesondere generelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung und dem Management von aHUS zwischen westlichen Versorgungssystemen (Europa, Nordamerika) und Ostasien (Südkorea, Taiwan, Japan) zu berücksichtigen, wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan oder Japan aus der Analyse ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine

valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab war ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht möglich. Aus diesem Grund wurde jeweils ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 mit den Eculizumab-Studien C10-004 und C10-003 durchgeführt. Da Eculizumab vom pharmazeutischen Unternehmer selbst entwickelt wurde, lagen der Alexion Pharma Germany GmbH für diese indirekten Vergleiche die individuellen Daten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien vor.

Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

Die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab sowie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde anhand der folgenden Parameter überprüft:

- Studiendesign: Studiendauer und -phasen, Anzahl der Studienteilnehmer, Operationalisierung der Endpunkte;
- Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Charakteristika und krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline;

- Intervention: Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab gemäß Produktinformation, Art und Umfang supportiver Maßnahmen;
- Ort der Durchführung und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Matching

Um eine Verzerrung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche aufgrund von Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Charakteristika zur Baseline zu minimieren, wurden statistische Verfahren zum Matching der Populationen angewendet. Diese Verfahren ermöglichen das Ausbalancieren der Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Populationen. Wie bereits für verschiedene Anwendungsgebiete gezeigt werden konnte, reduzieren diese Verfahren im Gegensatz zu naiven Vergleichen das Potenzial einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse (136-138).

Für das vorliegende Nutzendossier wurde die Propensity-Score-Methode eingesetzt, um Patienten mit vergleichbaren Baseline-Charakteristika zu identifizieren und so ein Eins-zu-Eins-Matching zu ermöglichen. Auf dieser Basis war ein unverzerrter Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen möglich, da die Patientenpopulationen nach Durchführung des Matchings im Hinblick auf beobachtbare, einflussnehmende Charakteristika, die im Modell enthalten waren, vergleichbar waren (139). Zur Anwendung der Propensity-Score-Methode wurden die folgenden bei aHUS klinisch relevanten Parameter, die von klinischen Experten als die wichtigsten Krankheitscharakteristika bestätigt wurden, verwendet:

- Nierentransplantation vor Studienbeginn,
- Dialysepflicht,
- eGFR,
- Serumkreatininkonzentration,
- Thrombozytenzahl,
- LDH-Konzentration.

Aufgrund der limitierten Anzahl an Patienten wurde die vollständige Liste der oben genannten Charakteristika nur für das Propensity-Score-Matching verwendet, wenn die Stichprobengrößen ausreichend groß waren, um eine Schätzung der notwendigen Modellparameter zu ermöglichen. Im Fall von kleineren Stichprobengrößen konnten nicht alle identifizierten Charakteristika in dem Modell zur Berechnung der Propensity Scores berücksichtigt werden.

Patienten wurden vom Matching ausgeschlossen, wenn zur Baseline Daten für einen der oben genannten Parameter fehlten. Auch Patienten mit fehlenden Werten für die wichtigsten Laborparameter (Serumkreatininkonzentration, eGFR, LDH-Konzentration und Thrombozytenzahl) zum Ende der initialen Evaluationsperiode wurden von der Analyse ausgeschlossen. Um eine möglichst große Anzahl an Patienten in der Analyse zu berücksichtigen, wurde jedoch ein breites Fenster von ± 56 Tagen um den Zeitpunkt des Endes der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen, Tag 183) definiert, in dem ein Wert als

gültig erachtet wurde. Dieser Ansatz wurde gewählt, um die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und damit die Aussagekraft und Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu erhöhen. Da Mortalität einen Endpunkt darstellte, wurden auch Patienten, die innerhalb der initialen Evaluationsperiode verstarben, in die Analyse eingeschlossen, unabhängig von der Verfügbarkeit der Laborparameter am Ende der initialen Evaluationsperiode.

Tabelle 4-17: Anzahl der in die Analyse für den indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab eingeschlossenen Patienten

Parameter	Pädiatrische Patienten		Erwachsene Patienten	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312	**Eculizumab C10-003**	**Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311**	**Eculizumab C10-004**
Gesamtzahl der in der Studie eingeschlossenen Patienten	21	22	58	41
Anzahl der Patienten mit vollständigen Datensätzen [a]	16	19	46	39
Anzahl der Patienten nach Matching	16	16	36	36
a: Ein vollständiger Datensatz lag vor, wenn für die Laborparameter Serumkreatininkonzentration, eGFR, LDH-Konzentration und Thrombozytenzahl zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode Daten vorlagen.				

Aufgrund der geringen Anzahl pädiatrischer Patienten mit vollständigen Datensätzen (siehe Tabelle 4-17, ALXN1210-aHUS-312: N = 16, C10-003: N = 19) wurde das Propensity-Score-Matching für pädiatrische Patienten anhand einer limitierten Spezifikation des Propensity Scores vorgenommen. Der Propensity Score wurde dabei wie folgt geschätzt:

Behandlung ~ Nierentransplantation vor Studienbeginn + eGFR

Die resultierenden Anzahlen an Patienten mit vollständigen Datensätzen aus den Studien mit erwachsenen aHUS-Patienten (siehe Tabelle 4-17, ALXN1210-aHUS-311: N = 46, C10-004: N = 39) ermöglichten ein Propensity-Score-Matching auf Basis aller oben genannten Charakteristika. Für diese Patienten wurde der Propensity Score damit wie folgt geschätzt:

Behandlung ~ Nierentransplantation vor Studienbeginn + Dialysepflicht + eGFR + Serumkreatininkonzentration + Thrombozytenzahl + LDH-Konzentration

Das Matching basierte jeweils auf einer zufälligen Reihenfolge mit einer Caliper-Weite von 0,2 Standardabweichungen des Propensity Scores (140). Unterschiede zwischen den

Populationen hinsichtlich der Baseline-Charakteristika, die auf einem Signifikanzniveau von 0,1 signifikant waren, wurden als hinreichend für das Refactoring und die Reduktion des Propensity-Score-Modells erachtet. Wenn auf Basis der klinischen Charakteristika keine zufriedenstellende Anpassungsgüte des Modells erzielt werden konnte, wurde für die betreffende Patientengruppe kein Matching durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab betrug die Anzahl pädiatrischer Patienten nach dem Matching jeweils 16 Patienten pro Behandlung. Bei erwachsenen aHUS-Patienten ergab sich nach Matching pro Behandlung jeweils eine gematchte Gesamtpopulation von 36 Patienten (siehe Tabelle 4-17).

Datengrundlage und statistische Analysen

Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf Basis der Daten zum Ende der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen), da der primäre Endpunkt in allen vier Studien als das vollständige TMA-Ansprechen am Ende der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen) definiert war. Dabei wurden die Daten zum Ende der initialen Evaluationsperiode nicht in allen Studien für jeden Endpunkt an Tag 183 dokumentiert. Wenn möglich, wurde in diesen Fällen der Datenpunkt verwendet, der innerhalb eines Fensters von ± 56 Tagen um den Zeitpunkt des Endes der initialen Evaluationsperiode am nächsten an Tag 183 lag. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Statistische Tests wurden für die Daten zur Baseline sowie zum Ende der initialen Evaluationsperiode durchgeführt. Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen für kategoriale Variablen statistisch zu testen. Aufgrund der Limitationen des Chi-Quadrat-Tests im Hinblick auf die Stichprobengröße, wurde der Test jeweils nur bei dichotomen Variablen durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurden Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) eingesetzt. Die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen wurde mittels Ereigniszeitanalyse anhand von kumulativen Hazard-Schätzern und einem Log-Rank-Test untersucht. Alle Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch getestet.

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse sowie deren Übertragbarkeit auf eine größere Population zu überprüfen, wurden für erwachsene aHUS-Patienten für jeden Endpunkt zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

1) Im Gegensatz zu den Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer in den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN-aHUS-311 auch in Studienzentren in Ostasien. Um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten, sind Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, notwendig. In diesen Sensitivitätsanalysen wurden Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan und Japan aus der Analyse ausgeschlossen. Neben der notwendigen Angleichung der Studienpopulationen kann so auch der Einfluss möglicher

Unterschiede in der medizinischen Patientenversorgung sowie dem Management von aHUS in asiatischen Ländern auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab reduziert werden. Da in Südkorea, Taiwan und insbesondere Japan eine restriktivere Definition des aHUS besteht (11), kann es trotz definierter Ein- und Ausschlusskriterien in den ostasiatischen Studienzentren möglicherweise zu Abweichungen bei der aHUS-Diagnose kommen, sodass im Vergleich zu westlichen Ländern eine selektierte aHUS-Patientenpopulation für die Behandlung mit einem Komplementinhibitor in Frage kommt. Obwohl Eculizumab in den Behandlungsleitlinien der genannten ostasiatischen Länder als Therapieoption verankert ist (11-13), kommt es aufgrund der dort später als in Europa und den USA erfolgten Zulassung und insbesondere deutlich später gewährten Erstattung von Eculizumab und damit einer signifikant kürzeren klinischen Erfahrung behandelnder Zentren häufig zu dessen verzögertem klinischen Einsatz. Aus den eben genannten Gründen sind die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren somit sehr relevant für den deutschen Versorgungskontext.

2) Tod kann potenziell auch als zufälliges Ereignis unabhängig von der Behandlung beobachtet werden und somit die Ergebnisse der Analysen verzerren, da für verstorbene Patienten keine Daten zum Ende der initialen Evaluationsperiode vorliegen können. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden daher Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die im Verlauf der initialen Evaluationsperiode der Studien verstarben (ALXN1210-aHUS-311: n = 4).

Für diese Sensitivitätsanalysen wurde jeweils folgendes Modell zur Schätzung des Propensity Scores verwendet:

Behandlung ~ Nierentransplantation vor Studienbeginn + Dialysepflicht + eGFR + Serumkreatininkonzentration + Thrombozytenzahl + LDH-Konzentration

Tabelle 4-18: Anzahl der in die für erwachsene aHUS-Patienten durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab eingeschlossenen Patienten

Parameter	Ausschluss von Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan oder Japan		Ausschluss der in der initialen Evaluationsperiode verstorbenen Patienten	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
Gesamtzahl der in der Studie eingeschlossenen Patienten	44	41	54	41

Parameter	Ausschluss von Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan oder Japan		Ausschluss der in der initialen Evaluationsperiode verstorbenen Patienten	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
Anzahl der Patienten mit vollständigen Datensätzen [a]	37	39	42	39
Anzahl der Patienten nach Matching	34	34	34	34
a: Ein vollständiger Datensatz lag vor, wenn für die Laborparameter Serumkreatininkonzentration, eGFR, LDH-Konzentration und Thrombozytenzahl zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode Daten vorlagen.				

Für die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan oder Japan standen von 37 Patienten mit einer Behandlung mit Ravulizumab und von 39 Patienten mit Eculizumab-Behandlung vollständige Datensätze zur Verfügung. Nach Matching ergab sich pro Behandlung jeweils eine gematchte Population von 34 Patienten. Für die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der in der initialen Evaluationsperiode verstorbenen Patienten lagen von 42 bzw. 39 Patienten vollständige Datensätze vor. Die gematchten Populationen beinhalteten jeweils 34 Patienten pro Behandlung (siehe Tabelle 4-18). Aufgrund der limitierten Anzahl pädiatrischer Patienten hätten weitere Einschränkungen der Analysepopulation die Aussagekraft der Ergebnisse des indirekten Vergleichs stark minimiert. Aus diesem Grund wurde für diese Patientengruppe auf Sensitivitätsanalysen verzichtet.

Software

Das Matching wurde unter Verwendung des Packages „MatchIt“ (Ho, Imai, King & Stuart, 2015) mithilfe der statistischen Software R (Version 3.6.1, R Core Team, 2017) durchgeführt. Zur Durchführung der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen wurde das Package „survminer“ verwendet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Nicht zutreffend.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-19 wurden letztmalig am 13. Mai 2020 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab initiiert oder durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab wurde am 8. Mai 2020 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 8 Treffer identifiziert. Bei zwei dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Nach Ausschluss dieser Duplikate wurden die verbleibenden 6 Treffer anhand des Titels und des Abstracts überprüft und als nicht relevant eingeschätzt. Somit wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab identifiziert (siehe Abbildung 4-1).

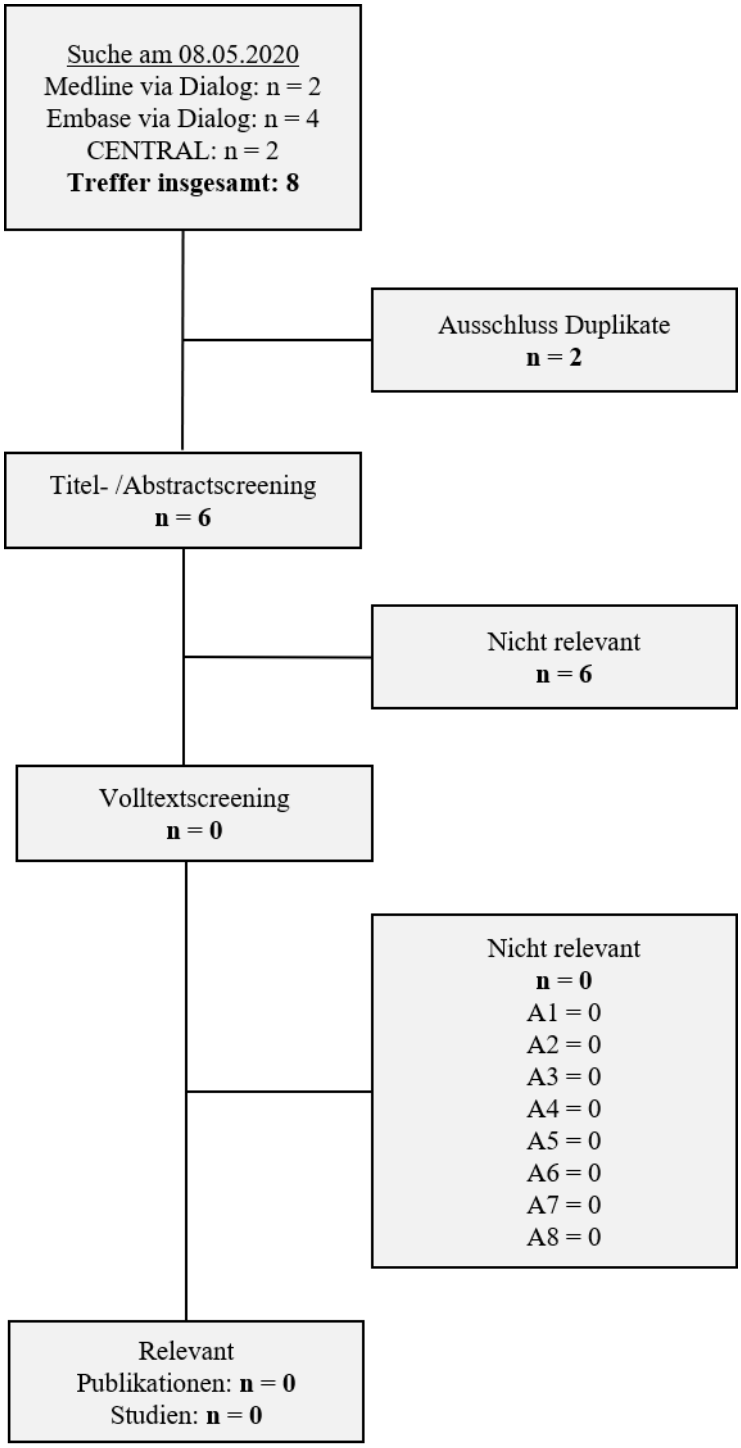


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und

welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken wurden am 27. Mai 2020 letztmalig aktualisiert. Es wurden zu diesem Zeitpunkt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab keine RCT für das Anwendungsgebiet aHUS identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden am 26. Mai 2020 letztmalig aktualisiert. Es wurden zu diesem Zeitpunkt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab keine RCT für das Anwendungsgebiet aHUS identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen,

warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-33 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-33: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend

den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALXN1210-aHUS-312 (141)	Ja	Ja	Laufend	Initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen Extensionsperiode: bis zu 4,5 Jahre 1. Datenschnitt: 03.12.2018 2. Datenschnitt: 28.01.2020 (nach 52 Studienwochen) 3. Datenschnitt: Geplante Interimsanalyse aller eingeschlossenen Patienten zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode) 4. Datenschnitt: geplant zum Studienende	Ravulizumab
ALXN1210-aHUS-311 (142)	Ja	Ja	Laufend	Initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen (183 Tage) Extensionsperiode: bis zu 2 Jahre 1. Datenschnitt: 14.1.2019 (geplante Interimsanalyse zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode) 2. Datenschnitt: geplant zum Studienende	Ravulizumab

Die Informationen in Tabelle 4-43 wurden letztmalig am 13. Mai 2020 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei klinische Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab durchgeführt (ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311), die beide im vorliegenden Nutzendossier für die Bewertung des

Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab herangezogen wurden.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

Tabelle 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
C08-002A/B (143, 144)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Screening: bis zu 3 Tage Behandlungsperiode: 26 Wochen Extensionsperiode: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels Nach Abbruch der Behandlung: Beobachtung für weitere 8 Wochen	Eculizumab
C08-003A/B (145, 146)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Screening: bis zu 2 Wochen Beobachtungsperiode: 8 Wochen Behandlungsperiode: 26 Wochen Extensionsperiode: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels Nach Abbruch der Behandlung: Beobachtung für weitere 8 Wochen	Eculizumab
C09-001r (147)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Retrospektive Beobachtung: 26 Wochen	Eculizumab
C10-003 (148)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Screening: 7 Tage Behandlungsperiode: 26 Wochen Extensionsperiode: bis zu 2 Jahre oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels Nach Abbruch der Behandlung: Beobachtung für	Eculizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				weitere 12 Wochen	
C10-004 (149)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Screening: 7 Tage Behandlungsperiode: 26 Wochen Extensionsperiode: bis zu 2 Jahre oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels Nach Abbruch der Behandlung: Beobachtung für weitere 8 Wochen	Eculizumab
C11-003 (150)	Nein	Ja	Abgebrochen	Geplante Dauer: 5 Jahre	Eculizumab
C11-004J (151)	Nein	Ja	Abgeschlossen	26 Wochen	Eculizumab
C11-005J (152)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Eculizumab
ECU-aHUS-403 (153)	Nein	Ja	Abgebrochen	Bis zu 47 Monate	Eculizumab
M11-001 (154)	Nein	Ja	Laufend	Geplante Dauer: 10 Jahre	Eculizumab
LS30885-1 (155)	Nein	Nein	Laufend (keine Rekrutierung)	6 Monate	Eculizumab

Die Informationen in Tabelle 4-44 wurden letztmalig am 13. Mai 2020 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt war der pharmazeutische Unternehmer an 11 Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab beteiligt. Für 10 dieser Studien ist der pharmazeutische Unternehmer Sponsor. Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Studien C10-004 und C10-003 aufgrund der hohen Vergleichbarkeit mit den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 hinsichtlich der hohen Studienqualität, des Studiendesigns, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschusskriterien und der erhobenen validen, patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen deskriptiver sowie nicht adjustierter indirekter Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen. Alle weiteren Studien mit Eculizumab wurden aufgrund der in Tabelle 4-45 genannten Gründe nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 4-45: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
C08-002A/B (143, 144)	A1: In der Studie wurden ausschließlich Patienten untersucht, die in der Woche vor Studienbeginn mindestens 4 Plasmatherapien erhalten hatten. In den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 war der Erhalt einer Plasmatherapie innerhalb der 28 Tage vor Studienbeginn jedoch ein Ausschlusskriterium, sodass die in der Studie C08-002A/B untersuchte Studienpopulation nicht ausreichend mit einer der in den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 untersuchten Populationen vergleichbar ist.
C08-003A/B (145, 146)	A1: In der Studie wurden ausschließlich Patienten untersucht, die vor der ersten Dosis Eculizumab für mindestens 8 Wochen regelmäßig bis zu 3 Plasmatherapien pro Woche erhalten hatten. In den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 war der Erhalt einer Plasmatherapie innerhalb der 28 Tage vor Studienbeginn jedoch ein Ausschlusskriterium, sodass die in der Studie C08-003A/B untersuchte Studienpopulation nicht ausreichend mit einer der in den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 untersuchten Populationen vergleichbar ist.
C09-001r (147)	A5: Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit aHUS-Patienten, die außerhalb einer der von Alexion gesponserten klinischen Studien mit Eculizumab behandelt wurden. Die Vergleichbarkeit mit einer der Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 ist aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht gegeben, sodass die Studie C09-001r nicht für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab geeignet ist.
C11-003 (150)	A5: Es handelt sich um ein nicht-interventionelles Register zur Langzeitbeobachtung von Patienten mit aHUS, die bereits an einer der klinischen Studien mit Eculizumab teilgenommen hatten. Die Datenerhebung wurde im Januar 2017 eingestellt und die zu diesem Zeitpunkt noch eingeschlossenen Patienten konnten am Register M11-001 teilnehmen. Die Vergleichbarkeit mit einer der Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 ist aufgrund der Unterschiede im Studiendesign und in der Studiendurchführung nicht gegeben, sodass das Patientenregister C11-003 nicht für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab geeignet ist.
C11-004J (151)	A1: Die Patienten wurden ausschließlich in Japan untersucht und behandelt. A5: Es handelt sich um zwei Fallstudien.
C11-005J (152)	A1: Die Patienten wurden ausschließlich in Japan untersucht und behandelt. A5: In der Studie wurden lediglich zwei Patienten untersucht, sodass es sich um zwei Fallstudien handelt. A6: Die Studiendaten wurden nur in einem Zeitraum von 12 Wochen erhoben
M11-001 (154)	A5: Es handelt sich um ein nicht-interventionelles Register mit Patienten mit aHUS, in dem alle 6 Monate Daten im klinischen Versorgungsalltag erhoben und schließlich aus den Patientenakten extrahiert werden. Somit ist im Hinblick auf das Studiendesign und die Studiendurchführung die Vergleichbarkeit mit den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 nicht gegeben und das Patientenregister M11-001 ist nicht geeignet für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.
ECU-aHUS-403 (153)	A2: Die Dosierung von Eculizumab erfolgte nach Maßgabe des Arztes. A5: Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, in der Patienten untersucht wurden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Rahmen der Teilnahme am Register M11-001 mit Eculizumab behandelt wurden. Damit ist die Vergleichbarkeit mit den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 aufgrund der Unterschiede im Studiendesign und in der Studiendurchführung nicht gegeben und die Studie ECU-aHUS-403 ist nicht geeignet für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.
LS30885-1 (155)	A5: Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab wurde am 8. Mai 2020 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 20 Treffer identifiziert. Bei zwei dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Nach Ausschluss dieser Duplikate wurden die verbleibenden 18 Treffer anhand des Titels und des Abstracts überprüft. Dabei wurden 15 Treffer als nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab eingeschätzt. Die verbleibenden 3 Treffer wurden im Volltext gesichtet. Davon waren 2 Treffer aufgrund des Publikationstyps (Konferenzbeiträge ohne ausführlichen Ergebnisbericht) nicht relevant, sodass insgesamt eine relevante Publikation identifiziert wurde (siehe Abbildung 4-3), die der Studie ALXN1210-aHUS-311 zuzuordnen ist (156).

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde ebenfalls am 8. Mai 2020 durchgeführt und ist in Abbildung 4-4 dargestellt. Aufgrund der hohen initialen Trefferzahl wurde eine Einschränkung auf klinische Studien in Anlehnung an die von der UTHealth School of Public Health veröffentlichten Suchstrategie vorgenommen (27), sodass insgesamt 1397 Treffer identifiziert wurden. 235 dieser Treffer wurde ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte. Die verbleibenden 1162 Treffer wurden anhand des Titels und des Abstracts überprüft. Dabei wurden 1077 Treffer als nicht relevant für einen indirekten Vergleich von Eculizumab mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab eingeschätzt. Die verbleibenden 85 Treffer wurden im Volltext gesichtet. Davon wurden 64 Treffer aufgrund des Publikationstyps (Konferenzbeiträge ohne ausführlichen Ergebnisbericht) ausgeschlossen. 8 Treffer waren nicht relevant, da es sich um Fallstudien bzw. retrospektive Studien handelte. Bei weiteren 7 Treffern waren das Studiendesign sowie die Studiendurchführung nicht mit den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 bzw. ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar und bei 3 Treffern fand sich eine abweichende Prüfintervention. Insgesamt wurden drei relevante Publikationen identifiziert, wobei eine Publikation der Studie C10-003 zuzuordnen ist (157) und zwei Publikationen der Studie C10-004 zuzuordnen sind (38, 158).

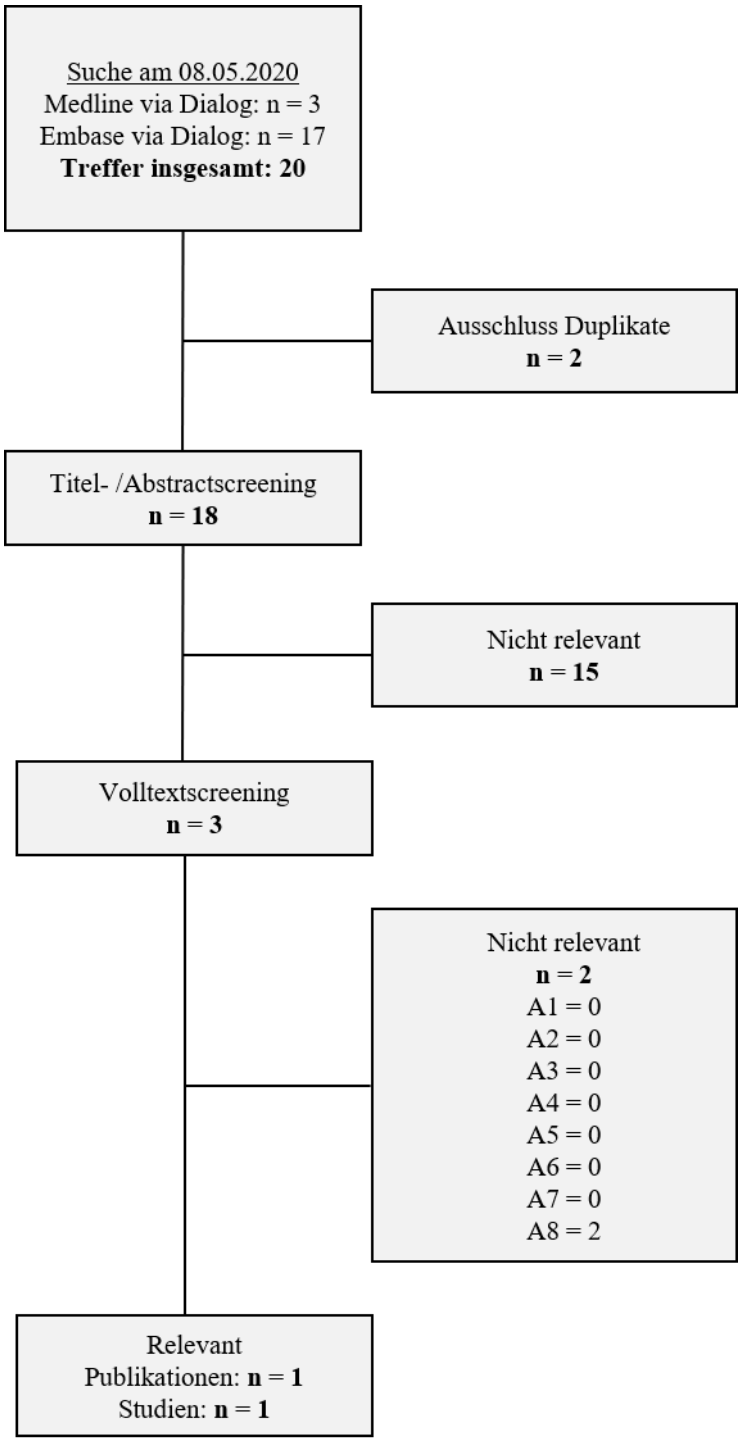


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

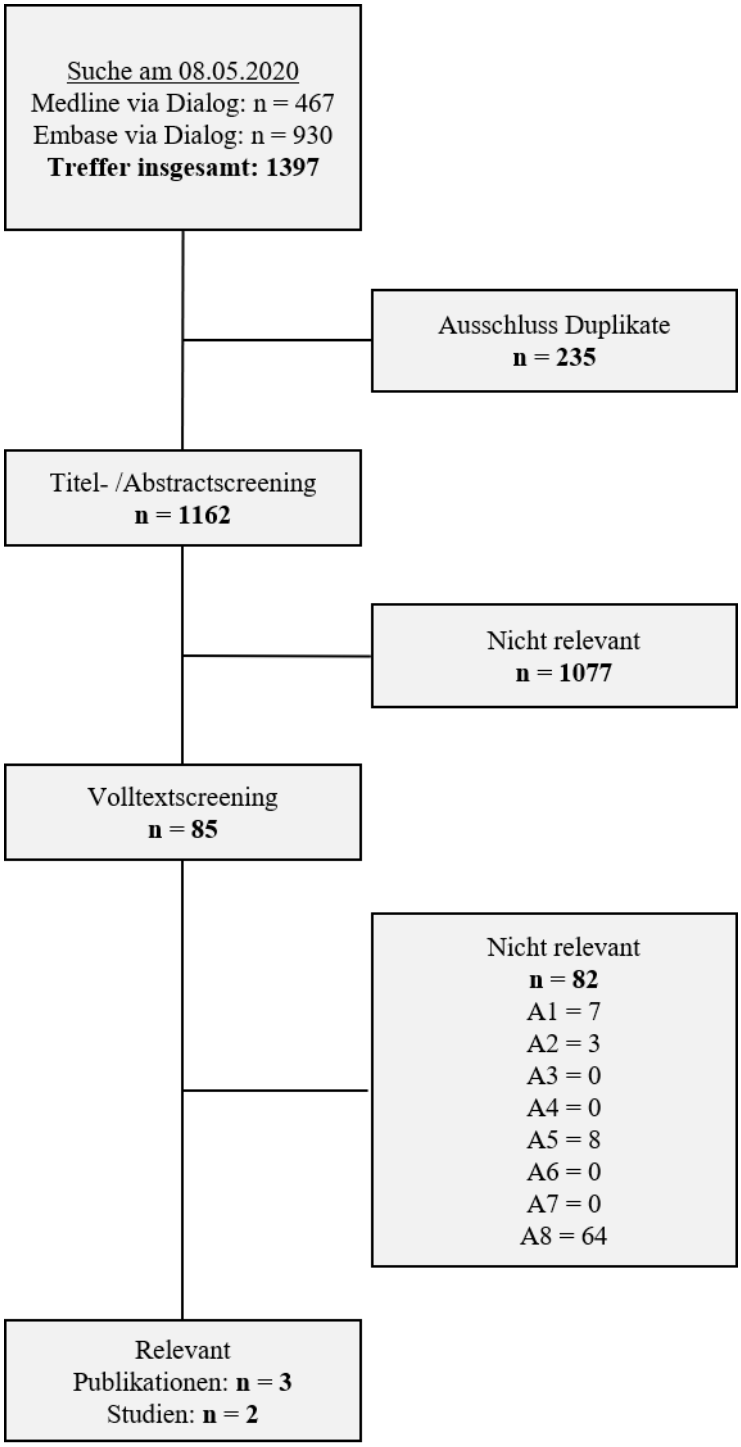


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate [a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALXN1210-aHUS-311	Clinicaltrials.gov: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949128 (142) EU Clinical Trials Register: (159) ICTRP Search Portal: apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002027-29-GB (160)	Ja	Ja	Laufend
ALXN1210-aHUS-312	Clinicaltrials.gov: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131219 (141) EU Clinical Trials Register: (161) ICTRP Search Portal: apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131219; apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002499-29-GB (162, 163)	Ja	Nein	Laufend
C10-004	Clinicaltrials.gov: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194973 (149) EU Clinical Trials Register: (164) ICTRP Search Portal: apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000498998; apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194973; apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020326-18-GB (165-167)	Ja	Ja	Abgeschlossen
C10-003	Clinicaltrials.gov: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193348 (148) EU Clinical Trials Register:	Ja	Ja	Abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate [a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	(168) ICTRP Search Portal: apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193348; apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000461998 (169, 170)			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

In dem Studienregister Clinicaltrials.gov wurden insgesamt 3 Treffer für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS identifiziert. Davon wurde ein Treffer ausgeschlossen, da es sich um ein beobachtendes, nicht-interventionelles Register handelte. Die übrigen zwei Treffer sind den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien ALXN1210-aHUS-312 bzw. ALXN1210-aHUS-311 mit Ravulizumab zuzuordnen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab im Anwendungsgebiet aHUS wurden in diesem Studienregister 18 Treffer identifiziert. Davon wurden 8 Treffer ausgeschlossen, da die entsprechenden Studien im Hinblick auf Studiendesign bzw. Studiendurchführung nicht mit einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 oder ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar waren. 7 weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Fallstudien oder beobachtende bzw. nicht-interventionelle Studien handelte. Eine Studie wurde ausgeschlossen, da eine abweichende Prüfintervention verwendet wurde. Die übrigen zwei Eculizumab-Studien C10-004 und C10-003 wurden als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS 2 Treffer identifiziert. Die beiden Treffer entsprechen den zur Nutzenbewertung herangezogenen Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312. Für Eculizumab wurden in dieser Datenbank insgesamt 12 Treffer gefunden. Sechs dieser Treffer wurden aufgrund des abweichenden Studiendesigns bzw. der abweichenden Studiendurchführung im Vergleich zu den beiden Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 ausgeschlossen. Jeweils eine Studie wurde zudem ausgeschlossen, da es sich entweder um eine Beobachtungsstudie, eine andere Prüfintervention oder eine andere Sprache (Französisch) handelte. Die übrigen drei Treffer wurden als relevante Studien identifiziert, wobei zwei dieser relevanten Treffer den Eculizumab-Studien C10-004 und C10-003 zuzuordnen sind und ein Treffer der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 entspricht.

Bei der Suche im WHO-Suchportal der International Clinical Trials Registry Plattform wurden für Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS 16 Einträge aus 3 Studien ermittelt. Dabei wurden alle drei Treffer als relevante Studien identifiziert. Ein Treffer entsprach der Studie ALXN1210-aHUS-311 und zwei Treffer der Studie ALXN1210-aHUS-312. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab wurden im Suchportal der WHO insgesamt 74 Einträge aus 25 Studien gefunden. Davon wurden 10 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Studien mit abweichendem Studiendesign bzw. einer nicht vergleichbaren Studiendurchführung handelte. 7 Treffer wurden ausgeschlossen, da es sich um Fallstudien oder retrospektive bzw. beobachtende Studien handelte. Zudem wurde bei zwei Studien eine abweichende Prüfintervention festgestellt, sodass diese beiden Treffer ebenfalls nicht weiter berücksichtigt wurden. Ein Treffer wurde ausgeschlossen, da die entsprechende Studie eine Beobachtungsdauer von deutlich kürzer als 26 Wochen zeigte. Die übrigen 5 Treffer wurden als relevante Studien identifiziert, wobei zwei Treffer der Studie C10-003 und drei Treffer der Studie C10-004 zuzuordnen sind.

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) lieferte für die Suche nach Ravulizumab keine Treffer. Für die entsprechende Suche nach Eculizumab wurde ein Treffer gefunden, welcher sich jedoch auf Ravulizumab bezog. Bei diesem Treffer handelte es sich zudem um kein Studiendokument bzw. keinen Studienbericht, sodass er als nicht relevant eingeschätzt wurde.

Im Suchportal der Clinical Data der European Medicines Agency (EMA) wurden weder für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab Treffer erzielt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab keine für das Anwendungsgebiet aHUS relevanten Studien identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-47: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel Ravulizumab						
ALXN1210-aHUS-312	ja	ja	nein	ja (20)	ja (141, 161-163)	nein
ALXN1210-aHUS-311	ja	ja	nein	ja (19)	ja (142, 159, 160)	ja (156)
Zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab						
C10-003	ja	ja	nein	ja (171)	ja (148, 168-170)	ja (157)
C10-004	ja	ja	nein	ja (172)	ja (149, 164-167)	ja (38, 158)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Die im Folgenden gemachten Angaben zu Studiendesign, Studienpopulationen und den Ergebnissen der weiteren Untersuchungen ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 sowie C10-003 und C10-004 wurden den Studienprotokollen und Studienberichten

entnommen (19, 20, 104, 171-175). Außerdem wurden die Datentabellen der *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen verwendet (176-181). Die Darstellung der Ergebnisse der für dieses Nutzendossier durchgeführten indirekten Vergleiche basiert jeweils auf den dafür generierten Datentabellen (182).

Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)						
ALXN1210-aHUS-312	Einarmig, offen	**Kohorte 1** Komplement-inhibitor-naive pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche von < 18 Jahren und ≥ 5 kg Körpergewicht) mit aHUS **Kohorte 2** Pädiatrische Patienten mit aHUS (≥ 5 kg Körpergewicht), welche zuvor mindestens 90 Tage entsprechend der Produktinformation mit Eculizumab behandelt wurden; Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahre (nicht-japanische Zentren) und	Ravulizumab **Kohorte 1** n = 21 **Kohorte 2** n = 10	Screening: bis zu 7 Tage (Kohorte 1) bzw. bis zu 28 Tage (Kohorte 2) Initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen (183 Tage) Extensionsperiode: bis zu 4,5 Jahre **Kohorte 1** 1. Datenschnitt: 03.12.2018 2. Datenschnitt: 28.01.2020 (nach 52 Studienwochen) 3. Datenschnitt: Geplante Interimsanalyse aller eingeschlossenen Patienten zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode) 4. Datenschnitt: geplant zum Studienende	Initiierung der Studie in ca. 60 Zentren weltweit Eingeschlossen wurden Patienten in insgesamt 20 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Italien, UK, Spanien), USA und Asien (Japan, Korea) 3/2017 – heute	Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und Laktatdehydrogenase (LDH)) und einer Verbesserung der Serum-Kreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline; Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, vollständiges TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf, Dialysepflicht, beobachtete geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und Veränderung zur

		Patienten im Alter von < 18 Jahre (japanische Zentren)		**Kohorte 2** 1. Datenschnitt: 03.12.2018 2. Datenschnitt: 28.01.2020 (nach 52 Studienwochen) 3. Datenschnitt: Geplante Interimsanalyse aller eingeschlossenen Patienten zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode) 4. Datenschnitt: geplant zum Studienende		Baseline, Verbesserung, Gleichbleiben oder Verschlechterung des CKD-Stadiums, beobachtete Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration und Veränderung zur Baseline, Fatigue (Pediatric FACIT-Fatigue), aHUS-Symptome, festgestellt anhand eines vom Patienten berichteten Fragebogens (nach Protokollveränderung 5 nicht mehr erhoben)
C10-003	Einarmig, offen	Pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche von 1 Monat bis < 18 Jahren) mit aHUS	Eculizumab (n = 22)	Screening: bis zu 7 Tage Initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen (183 Tage) Extensionsperiode: bis zu 2 Jahre Follow-up Periode: Patienten, die die Eculizumab-Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie abgebrochen haben, wurden für 1 Jahr nachbeobachtet. Sicherheitsparameter wurden für 12 Wochen nach der letzten Dosis	Eingeschlossen wurden Patienten in insgesamt 17 Zentren in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Großbritannien), Nordamerika und Australien 09/2010 – 04/2014	Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und Laktat-dehydrogenase (LDH)) und einer Verbesserung der Serum-Kreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline; Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen,

				Eculizumab erfasst. Patienten wurden bis zu einem Jahr in Dreimonats-intervallen nachbeobachtet, um den aHUS-Krankheitsstatus und -ausgang zu erfassen. Für alle Patienten, die die Eculizumab-Behandlung abbrachen, wurde die Sicherheitsendpunkt-analyse mit Daten durchgeführt, die innerhalb der ersten 12 Wochen der Follow-up-Periode erfasst wurden. 1. Datenschnitt: 12.10.2012 (geplante Interimsanalyse zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode) 2. Datenschnitt: 24.04.2014 (geplante finale Analyse zum Ende der Studie)		Dialysepflicht, Verbesserung, Gleichbleiben oder Verschlechterung des CKD-Stadiums, vollständiges hämatologisches Ansprechen (Normalisierung von Thrombozytenzahl und LDH), Verringerung der Serum-Kreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline, Fatigue (Pediatric FACIT-Fatigue)
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)						
ALXN1210-aHUS-311	Einarmig, offen	Jugendliche (12 bis <18 Jahre) und Erwachsene (≥18 Jahre) mit aHUS; Eingeschlossen wurden schließlich	Ravulizumab (n = 58)	Screening: bis zu 7 Tage Initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen (183 Tage) Extensionsperiode: bis	Initiierung der Studie in ca. 200 Zentren weltweit Eingeschlossen wurden Patienten in insgesamt 41 Zentren in Europa	Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen

		nur Erwachsene (≥18 Jahre) mit aHUS		zu 2 Jahre 1. Datenschnitt: 14.1.2019 (geplante Interimsanalyse zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode) 2. Datenschnitt: geplant zum Studienende	(Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien), Russland, Australien, Nordamerika (Kanada, USA) und Asien (Japan, Korea, Taiwan) 3/2017 – heute	Parameter (Thrombozytenzahl und Laktat-dehydrogenase (LDH)) und einer Verbesserung der Serum-Kreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline; Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, vollständiges TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf, Dialysepflicht, beobachtete geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und Veränderung zur Baseline, Verbesserung, Gleichbleiben oder Verschlechterung des CKD-Stadiums, beobachtete Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration und Veränderung zur Baseline, Fatigue (FACIT-Fatigue), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-3L); aHUS-Symptome, festgestellt anhand eines von den Patienten berichteten Fragebogens
C10-004	Einarmig, offen	Erwachsene (≥18 Jahre) mit aHUS	Eculizumab (n = 41)	**Screening**: bis zu 7 Tage	Eingeschlossen wurden Patienten in	Vollständiges TMA-Ansprechen während der

	Initiale Evaluations-periode: 26 Wochen (183 Tage) **Extensions-periode**: bis zu 2 Jahre **Follow-up-Periode**: Patienten, die die Eculizumab-Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie abgebrochen haben, wurden für 1 Jahr nachbeobachtet. Sicherheitsparameter wurden bis 8 Wochen nach der letzten Dosis Eculizumab erfasst. Patienten wurden bis zu einem Jahr in Dreimonats-intervallen nachbeobachtet, um den aHUS-Krankheitsstatus und -ausgang zu erfassen. Für alle Patienten, die die Eculizumab-Behandlung abbrachen, wurde die Sicherheitsendpunkt-analyse mit Daten durchgeführt, die innerhalb der ersten 8 Wochen der Follow-up-Periode erfasst wurden. 1. Datenschnitt: 04.09.2012 (a priori	insgesamt 23 Zentren in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien) und den USA 8/2010 – 02/2014	26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und einer Aufrechterhaltung der Nierenfunktion (< 25 % Anstieg in der Serum-Kreatininkonzentration relativ zur Baseline); modifiziertes vollständiges TMA-Ansprechen basierend auf der Verbesserung der Nierenfunktion (Serum-Kreatininkonzentration) gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und einer Verbesserung der Serum-Kreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline, Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, vollständige hämatologische Antwort, definiert als Normalisierung der Thrombozytenzahl und

	geplante Interimsanalyse zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode) 2. Datenschnitt: 11.02.2014 (geplante finale Analyse zum Ende der Studie)	LDH, Dialysepflicht, Verbesserung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), Verbesserung, Gleichbleiben oder Verschlechterung des CKD-Stadiums, Fatigue (FACIT-Fatigue), körperliche Funktion (SF-36), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-3L)

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)			
ALXN1210-aHUS-312	Ravulizumab Konzentrierte Lösung (10 mg/mL) verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsabhängige Dosierung **Initialdosis (Tag 1):** ≥ 5 bis < 10 kg: 300 bzw. 600 mg [a]; ≥ 10 bis < 20 kg: 600 mg; ≥ 20 bis < 30 kg: 900 mg; ≥ 30 bis < 40 kg: 1200 mg; ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg; Minimale Infusionsdauer: 77 – 114 Minuten [b] Bei Kohorte 2 wurde die Dosis an „Tag 1“ 14 Tage (bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg) bzw. 21 Tage (bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 10 kg) nach der letzten Eculizumab-Dosis verabreicht. **Erhaltungsdosen (ab Tag 15):** ≥ 5 bis < 10 kg: 300 mg alle 4 Wochen; ≥ 10 bis < 20 kg: 600 mg alle 4 Wochen; ≥ 20 bis < 30 kg: 2100 mg alle 8 Wochen; ≥ 30 bis < 40 kg: 2700 mg alle 8 Wochen; ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg alle 8 Wochen; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg alle 8 Wochen; ≥ 100 kg: 3600 mg alle 8 Wochen; Minimale Infusionsdauer: 113 – 194 Minuten [b]	–	–
C10-003	**Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)** Konzentrierte Lösung (10 mg/mL) verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % bzw. 0,45 % NaCl-	–	–

	Injektionslösung, 5 % Glukoselösung oder Ringer's Injektionslösung körpergewichtsabhängige Dosierung **Induktionsphase:** (Dosierung 1x wöchentlich) ≥ 5 bis < 10 kg: 300 mg in Woche 1; ≥ 10 bis < 20 kg: 600 mg in Woche 1; ≥ 20 bis < 30 kg: 600 mg in Woche 1 und 2; ≥ 30 bis < 40 kg: 600 mg in Woche 1 und 2; ≥ 40 kg: 900 mg in Woche 1, 2, 3 und 4 Infusionsdauer: 1 – 4 Stunden **Erhaltungsphase:** ≥ 5 bis < 10 kg: 300 mg in Woche 2 und anschließend alle drei Wochen; ≥ 10 bis < 20 kg: 300 mg in Woche 2 und anschließend alle zwei Wochen; ≥ 20 bis < 30 kg: 600 mg in Woche 3 und anschließend alle zwei Wochen; ≥ 30 bis < 40 kg: 900 mg in Woche 3 und anschließend alle zwei Wochen; ≥ 40 kg: 1200 mg in Woche 5 und anschließend alle zwei Wochen (14 ± 2 Tage) Infusionsdauer: 1 – 4 Stunden		
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)			
ALXN1210-aHUS-311	**Ravulizumab** Konzentrierte Lösung (10 mg/mL) verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsabhängige Dosierung **Initialdosis (Tag 1):** ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg; Infusionsdauer: 102 – 114 Minuten **Erhaltungsdosis (Tag 15, 71 und 127):** ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100 kg: 3600 mg; Infusionsdauer: 120 – 140 Minuten	–	–
C10-004	**Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)** Konzentrierte Lösung (10 mg/mL)		

	verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsabhängige Dosierung **Induktionsphase (Woche 1-4):** 900 mg, 1x wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) Infusionsdauer: 25 – 45 Minuten **Erhaltungsphase:** 1200 mg in Woche 5, gefolgt von 1200 mg alle zwei Wochen (14 ± 2 Tage) Infusionsdauer: 25 – 45 Minuten
a: Dosierung für diese Gewichtsklasse wurde in Protokolländerung 5 von 300 mg auf 600 mg angehoben. b: Abhängig von der jeweiligen Dosierung.	

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Geschlecht, n (%)							
Männlich	8 (44,4)	10 (47,6)	9 (90,0)	12 (54,5)	19 (33,9)	19 (32,8)	13 (31,7)
Weiblich	10 (55,6)	11 (52,4)	1 (10,0)	10 (45,5)	37 (66,1)	39 (67,2)	28 (68,3)
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)							
n	18	21	10	22	56	58	41
Mittelwert (SD)	6,4 (4,51)	6,7 (4,78)	11,0 (4,97)	6,6 (6,06)	42,2 (14,98)	43,4 (16,04)	40,3 (15,33)
Median	5,2	5,5	12,5	6,5	40,1	41,1	35,0
Min; Max	0,9; 17,3	0,5; 17,3	1,2; 15,5	0,0; 17,0	19,5; 76,6	19,5; 77,1	18,0; 80,0
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Kategorien), n (%) [a]							
Geburt bis < 2 Jahre	2 (11,1)	3 (14,3)	1 (10,0)	6 (27,3)	–	–	–
2 bis < 6 Jahre	9 (50,0)	9 (42,9)	1 (10,0)	4 (18,2)	–	–	–
6 bis < 12 Jahre	5 (27,8)	6 (28,6)	1 (10,0)	8 (36,4)	–	–	–
12 bis < 18 Jahre	2 (11,1)	3 (14,3)	7 (70,0)	4 (18,2)	–	–	–
18 bis < 30 Jahre	–	–	–	–	11 (19,6)	11 (19,0)	11 (26,8)
30 bis < 40 Jahre	–	–	–	–	17 (30,4)	17 (29,3)	12 (29,3)
40 bis < 50 Jahre	–	–	–	–	15 (26,8)	15 (25,9)	8 (19,5)
50 bis < 60 Jahre	–	–	–	–	5 (8,9)	5 (8,6)	4 (9,8)
≥ 60 Jahre	–	–	–	–	8 (14,3)	10 (17,2)	6 (14,6)

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Ethnizität, n (%)							
Hispanisch oder Latino	2 (11,1)	2 (9,5)	1 (10,0)	–	3 (5,4)	3 (5,2)	–
Nicht hispanisch oder Latino	16 (88,9)	19 (90,5)	9 (90,0)	–	41 (73,2)	42 (72,4)	–
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	12 (21,4)	13 (22,4)	–
Ethnischer Hintergrund, n (%) [b]							
Amerikanisch-indianisch oder Alaskanischer Ureinwohner	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	1 (1,8)	1 (1,7)	–
Asiatisch	5 (27,8)	7 (33,3)	4 (40,0)	2 (9,1)	15 (26,8)	16 (27,6)	1 (2,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	3 (16,7)	3 (14,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,4)	2 (4,9)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Weiß	9 (50,0)	10 (47,6)	5 (50,0)	18 (81,8)	29 (51,8)	30 (51,7)	38 (92,7)
Unbekannt	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	8 (14,3)	8 (13,8)	–
Sonstige	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)
Japanische Abstammung, n (%)							
Ja	1 (5,6)	1 (4,8)	4 (40,0)	–	3 (5,4)	3 (5,2)	–
Nein	17 (94,4)	20 (95,2)	6 (60,0)	–	53 (94,6)	55 (94,8)	–
Gewicht zum Zeitpunkt der ersten Infusion (kg) [c]							

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
n	18	21	10	22	55	57	39
Mittelwert (SD)	22,2 (14,64)	23,8 (15,84)	41,6 (19,01)	28,6 (24,16)	72,9 (17,61)	72,9 (17,38)	69,2 (16,03)
Median	16,7	17,1	47,8	20,3	67,7	67,7	70,7
Min; Max	8,4; 69,3	6,91; 69,3	8,82; 69	6,7; 94,9	46,1; 111,6	46,1; 111,6	42,6; 118,4
Gewicht zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Kategorien)							
5 bis < 10 kg	2 (11,1)	3 (14,3)	1 (10,0)	4 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
10 bis < 20 kg	9 (50,0)	9 (42,9)	1 (10,0)	7 (31,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
20 bis < 30 kg	3 (16,7)	3 (14,3)	1 (10,0)	5 (22,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
30 bis < 40 kg	3 (16,7)	3 (14,3)	1 (10,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
40 bis < 60 kg	0 (0,0)	2 (9,5)	5 (50,0)	1 (4,5)	13 (23,6)	13 (22,8)	15 (36,6)
60 bis < 100 kg	1 (5,6)	1 (4,8)	1 (10,0)	4 (18,2)	36 (65,5)	38 (66,7)	23 (56,1)
≥ 100 kg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (10,9)	6 (10,5)	1 (2,4)
Körpergröße zur Baseline (cm) [d]							
n	18	21	10	22	56	57	41
Mittelwert (SD)	111,2 (24,03)	112,9 (27,46)	144,0 (37,07)	117,3 (37,14)	166,1 (9,21)	165,8 (9,40)	168,4 (11,26)
Median	111,5	115,0	158,1	117,3	164,5	164,0	165,0
Min; Max	64; 152	64; 157,7	68,5; 177,17	68,0; 188,0	151,5; 189	149; 189	149,9; 200,0
a: Die dargestellten Alterskategorien wurden zur Vergleichbarkeit der Studien ausgewählt und entsprechen nicht unbedingt den in den Studien vorgenommen							

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Kategorisierungen.							
b: Bei Patienten können mehrere ethnische Hintergründe ausgewählt werden.							
c: Für die Patientin 0736-601 der Studie ALXN1210-aHUS-311 liegt das Gewicht zum Zeitpunkt der ersten Infusion nicht vor. Für die Patientinnen 104-503-035 und 104-601-021 der Studie C10-004 liegt das Gewicht zum Zeitpunkt der ersten Infusion nicht vor.							
d: In den Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 ist die Körpergröße zur ersten Infusion dargestellt.							

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der ersten aHUS-Symptome							
n	17	19	10	–	56	56	–
Mittelwert (SD)	5,71 (3,584)	6,41 (4,012)	4,27 (3,185)	–	41,49 (15,80)	41,49 (15,80)	–
Median	4,80	5,50	4,70	–	40,05	40,05	–
Min; Max	0,8; 14,7	0,8; 14,7	0,4; 8,3	–	9,3; 76,6	9,3; 76,6	–
CKD-Stadium zur Baseline, n (%)							
1	0 (0,0)	–	8 (80,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	–	0 (0,0)
2	2 (11,1)	–	1 (10,0)	2 (9,1)	3 (5,6)	–	0 (0,0)
3a	1 (5,6)	–	1 (10,0)	2 (9,1)	1 (1,9)	–	2 (4,9)
3b	1 (5,6)	–	0 (0,0)	2 (9,1)	2 (3,7)	–	6 (14,6)
4	8 (44,4)	–	0 (0,0)	4 (18,2)	9 (16,7)	–	6 (14,6)
5	6 (33,3)	–	0 (0,0)	10 (45,5)	39 (72,2)	–	27 (65,9)
Nierentransplantation vor Studienbeginn, n (%)	**1 (5,6)**	**1 (4,8)**	**1 (10,0)**	**2 (9,1)**	**8 (14,3)**	**8 (13,8)**	**9 (22,0)**
In Zusammenhang mit aHUS	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Ursache der Nierenerkrankung im Endstadium, die zur	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	8 (100,0)	8 (100,0)	–

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Nierentransplantation führte							
Diabetes Mellitus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (12,5)	1 (12,5)	–
Glomerulonephritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	2 (25,0)	2 (25,0)	–
Vasculitis/ Sekundäre Glomerulonephritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Interstitielle Nephritis oder Pyelonephritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Hypertonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Erkrankung der großen Blutgefäße (z,B, Nierenarterienstenose, Cholesterinembolie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Zystische oder erbliche/ kongenitale Erkrankung (z,B, polyzystische Nierenerkrankung, Alport-Syndrom)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Neoplasma/Tumor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	5 (62,5)	5 (62,5)	–
Plasmatherapie in Zusammenhang mit der aktuellen TMA und vor der ersten Dosis der Studienmedikation	**–**	**6 (28,6)**	**0 (0,0)**	**10 (45,5)**	**–**	**48 (82,8)**	**35 (85,4)**

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Plasmapherese	–	–	0 (0,0)	–	–	10 (17,2)	–
Plasmaaustausch	–	4 (19,0)	0 (0,0)	–	–	36 (62,1)	–
Plasmainfusion	–	3 (14,3)	0 (0,0)	–	–	5 (8,6)	–
Dialysepflicht zur Baseline, n (%)[a]	**6 (33,3)**	**8 (38,1)**	**0 (0,0)**	**11 (50,0)**	**29 (51,8)**	**30 (51,7)**	**24 (58,5)**
eGFR (mL/min/1,73 m^2) zur Baseline							
n	18	–	10	22	55	–	41
Mittelwert (SD)	26,4 (21,17)	–	104,90 (29,545)	32,7 (30,37)	15,86 (14,82)	–	17,3 (12,05)
Median	22,0	–	99,75	22,0	10,0	–	10,0
Min; Max	10; 84	–	54; 136,5	10; 105	4; 80	–	6; 53
Thrombozytenzahl (10^9/L) zur Baseline [b]							
n	18	–	10	22	56	–	41
Mittelwert (SD)	60,39 (32,613)	–	287,90 (74,596)	87,5 (42,34)	118,52 (86,44)	–	119,1 (66,09)
Median	51,25	–	281,75	91,0	95,25	–	125,0
Min; Max	14; 125	–	207; 415,5	19,0; 146,0	18; 473	–	16,0; 332,0
LDH-Konzentration (U/L) zur Baseline							
n	17	–	10	22	56	–	41
Mittelwert (SD)	2223,47 (1321,118)	–	219,40 (56,850)	1943,7 (1824,44)	702,38 (557,96)	–	492,9 (500,86)

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Median	1963,00	–	206,50	1243,5	508,00	–	375,0
Min; Max	772; 4985	–	138,5; 356	282,0; 7164,0	229,5; 3249	–	131,0; 3318,0
Hämoglobin (g/L) zur Baseline[c]							
n	18	–	–	17	56	–	38
Mittelwert (SD)	74,42 (17,387)	–	–	80,2 (15,30)	86,26 (14,87)	–	88,5 (16,82)
Median	74,25	–	–	81,0	85,00	–	87,0
Min; Max	32; 106	–	–	41,0; 102,0	60,5; 140	–	54,0; 131,0
ADAMTS-13 (% Aktivität), n (%)							
≥ 5 %	18 (100,0)	21 (100,0)	9 (90,0)	19 (86,4)	56 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)
< 5 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	–	–	1 (10,0)	3 (13,6)	–	–	–
Extrarenale Anzeichen und Symptome von aHUS vor der Behandlung, n (%)	**13 (72,2)**	**16 (76,2)**	**1 (10,0)**	–	**52 (92,9)**	**53 (91,4)**	–
Kardiovaskulär	9 (50,0)	10 (47,6)	1 (10,0)	–	39 (69,6)	40 (69,0)	–
Hypertonie	6 (33,3)	7 (33,3)	1 (10,0)	–	34 (60,7)	35 (60,3)	–
Palpitation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	2 (3,6)	2 (3,4)	–
Kurzatmigkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	4 (7,1)	4 (6,9)	–
Sinus-Tachykardie	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	3 (5,4)	3 (5,2)	–

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Andere Arrythmien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Perikarderguss	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	2 (3,6)	2 (3,4)	–
Myokardinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Herzinsuffizienz/ -versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (1,8)	1 (1,7)	–
Vaskulopathie/ Atherosklerose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere	2 (11,1)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	23 (41,1)	24 (41,4)	–
Pulmonal	1 (5,6)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	25 (44,6)	26 (44,8)	–
Kurzatmigkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	13 (23,2)	13 (22,4)	–
Tachypnoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	3 (5,4)	3 (5,2)	–
Lungenödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	7 (12,5)	8 (13,8)	–
Lungenblutung	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	1 (1,8)	1 (1,7)	–
Lungenembolie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Pleuraerguss	1 (5,6)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	9 (16,1)	9 (15,5)	–
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	10 (17,9)	11 (19,0)	–
Zentrales Nervensystem (ZNS)	7 (38,9)	9 (42,9)	0 (0,0)	–	29 (51,8)	30 (51,7)	–
Lethargie	3 (16,7)	4 (19,0)	0 (0,0)	–	8 (14,3)	8 (13,8)	–
Reizbarkeit	2 (11,1)	3 (14,3)	0 (0,0)	–	1 (1,8)	1 (1,7)	–
Verwirrtheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	3 (5,4)	3 (5,2)	–

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Kopfschmerzen	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	17 (30,4)	17 (29,3)	–
Visuelles Defizit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	9 (16,1)	9 (15,5)	–
Anderes fokales neurologisches Defizit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Krampfanfälle	2 (11,1)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	1 (1,8)	1 (1,7)	–
Koma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere	2 (11,1)	4 (19,0)	0 (0,0)	–	12 (21,4)	13 (22,4)	–
Gastrointestinal	11 (61,1)	13 (61,9)	0 (0,0)	–	35 (62,5)	36 (62,1)	–
Übelkeit	6 (33,3)	6 (28,6)	0 (0,0)	–	21 (37,5)	21 (36,2)	–
Erbrechen	7 (38,9)	8 (38,1)	0 (0,0)	–	19 (33,9)	19 (32,8)	–
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	10 (17,9)	10 (17,2)	–
Abdominelle Schmerzen	6 (33,3)	6 (28,6)	0 (0,0)	–	8 (14,3)	8 (13,8)	–
Kolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (1,8)	1 (1,7)	–
Erhöhte Transaminasen (ALT/AST)	5 (27,8)	5 (23,8)	0 (0,0)	–	7 (12,5)	8 (13,8)	–
Pankreatitis	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	2 (3,6)	2 (3,4)	–
Schlechte Blutzuckerkontrolle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	2 (3,6)	2 (3,4)	–
Leber- oder Pankreasnekrose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere	4 (22,2)	6 (28,6)	0 (0,0)	–	13 (23,2)	13 (22,4)	–

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Haut	9 (50,0)	10 (47,6)	0 (0,0)	–	17 (30,4)	17 (29,3)	–
Petechien	5 (27,8)	6 (28,6)	0 (0,0)	–	8 (14,3)	8 (13,8)	–
Makulopapulöser Ausschlag	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	2 (3,6)	2 (3,4)	–
Ulcus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Gangränöse Läsion an den Fingern und/oder Zehen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere	6 (33,3)	6 (28,6)	0 (0,0)	–	11 (19,6)	11 (19,0)	–
Skelettmuskulatur	1 (5,6)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	13 (23,2)	14 (24,1)	–
Rhabdomyolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Myalgien	1 (5,6)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	4 (7,1)	4 (6,9)	–
Andere	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	9 (16,1)	10 (17,2)	–
Medizinische Vorgeschichte, n (%)	**18 (100,0)**	**21 (100,0)**	**10 (100,0)**	**20 (90,9)**	–	–	**41 (100)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (100,0)	21 (100,0)	10 (100,0)	3 (13,6)	–	–	18 (43,9)
Herzerkrankungen	2 (11,1)	3 (14,3)	2 (20,0)	1 (4,5)	–	–	9 (22,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	4 (22,2)	5 (23,8)	1 (10,0)	3 (13,6)	–	–	4 (9,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (11,1)	2 (9,5)	–	–	–	–	2 (4,9)

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Endokrine Erkrankungen	1 (5,6)	1 (4,8)	–	–	–	–	9 (22,0)
Erkrankungen des hepatobiliären Systems	2 (11,1)	2 (9,5)	1 (10,0)	1 (4,5)	–	–	–
Augenerkrankungen	3 (16,7)	3 (14,3)	1 (10,0)	–	–	–	6 (14,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (72,2)	14 (66,7)	3 (30,0)	9 (40,9)	–	–	22 (53,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (44,4)	9 (42,9)	–	2 (9,1)	–	–	13 (31,7)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (5,6)	2 (9,5)	1 (10,0)	1 (4,5)	–	–	9 (22,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (61,1)	13 (61,9)	2 (20,0)	7 (31,8)	–	–	15 (36,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (11,1)	2 (9,5)	1 (10,0)	2 (9,1)	–	–	7 (17,1)
Untersuchungen	7 (38,9)	7 (33,3)	–	4 (18,2)	–	–	14 (34,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (33,3)	6 (28,6)	1 (10,0)	7 (31,8)	–	–	21 (51,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (22,2)	4 (19,0)	1 (10,0)	1 (4,5)	–	–	14 (34,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	1 (5,6)	1 (4,8)	1 (10,0)	–	–	–	4 (9,8)

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
(inkl. Zysten und Polypen)							
Erkrankungen des Nervensystems	4 (22,2)	5 (23,8)	2 (20,0)	1 (4,5)	–	–	17 (41,5)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (5,6)	1 (4,8)	–	–	–	–	6 (14,6)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (11,1)	3 (14,3)	–	2 (9,1)	–	–	21 (51,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (38,9)	8 (38,1)	3 (30,0)	4 (18,2)	–	–	20 (48,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	–	1 (4,5)	–	–	7 (17,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (38,9)	8 (38,1)	1 (10,0)	4 (18,2)	–	–	9 (22,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (33,3)	7 (33,3)	3 (30,0)	3 (13,6)	–	–	9 (22,0)
Soziale Umstände	–	–	–	–	–	–	5 (12,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	6 (33,3)	7 (33,3)	3 (30,0)	5 (22,7)	–	–	25 (61,0)
Gefäßerkrankungen	9 (50,0)	9 (42,9)	5 (50,0)	7 (31,8)	–	–	31 (75,6)
Nicht kodiert	1 (5,6)	1 (4,8)	–	–	–	–	–
Auffällige Befunde der körperlichen Untersuchung zur Baseline, n (%)							
Allgemeine Erscheinung	7 (38,9)	8 (38,1)	0 (0,0)	–	11 (19,6)	11 (19,0)	–

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
Haut	9 (50,0)	10 (47,6)	0 (0,0)	–	18 (32,1)	18 (31,0)	–
Kopf, Ohr, Auge, Nase, Rachen	5 (27,8)	5 (23,8)	0 (0,0)	–	12 (21,4)	12 (20,7)	–
Hals	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	1 (1,8)	1 (1,7)	–
Lymphknoten	1 (5,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	–	–	–	–
Brust	1 (5,6)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	11 (19,6)	12 (20,7)	–
Herz	3 (16,7)	3 (14,3)	0 (0,0)	–	6 (10,7)	7 (12,1)	–
Bauchhöhle	5 (27,8)	5 (23,8)	0 (0,0)	–	11 (19,6)	11 (19,0)	–
Gliedmaßen	3 (16,7)	3 (14,3)	0 (0,0)	–	12 (21,4)	12 (20,7)	–
Zentrales Nervensystem	4 (22,2)	4 (19,0)	0 (0,0)	–	6 (10,7)	7 (12,1)	–
Muskuloskelettal	1 (5,6)	2 (9,5)	0 (0,0)	–	3 (5,4)	3 (5,2)	–
Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung aufgrund von aHUS vor Beginn des Screenings, n (%)	**18 (100,0)**	**21 (100,0)**	**0 (0,0)**	–	**53 (94,6)**	**54 (93,1)**	–
Notaufnahme	3 (16,7)	4 (19,0)	0 (0,0)	–	16 (30,2)	16 (29,6)	–
Hospitalisierung	17 (94,4)	19 (90,5)	0 (0,0)	–	45 (84,9)	46 (85,2)	–
Aufenthalt auf der Intensivstation	7 (38,9)	8 (38,1)	0 (0,0)	–	27 (50,9)	27 (50,0)	–
Anzahl der Tage auf der Intensivstation							
n	9	10	–	–	31	31	–
Mittelwert (SD)	9,0 (17,68)	8,4	–	–	10,1 (10,03)	10,1 (10,03)	–

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)				Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)		
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)			C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)		C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1		Kohorte 2				
	FA-Set (N = 18)	Safety Set (N = 21)	FA-Set, entspr. Safety-Set (N = 10)	ITT-Population (N = 22)	FA-Set (N = 56)	Safety Set (N = 58)	ITT-Population (N = 41)
		(16,78)					
Median	4,0	4,0	–	–	7,0	7,0	–
Min; Max	1; 56	1; 56	–	–	1; 49	1; 49	–

a: Eine Dialysepflicht zur Baseline ist in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 definiert als Dialyse innerhalb von 5 Tagen vor der ersten Studienmedikation. In den Studien C10-003 und C10-004 ist eine Dialysepflicht zur Baseline definiert als Dialyse 7 Tage vor und bis zu 14 Tage nach der ersten Studienmedikation.

b: Thrombozytenzahlen ermittelt am Tag einer Bluttransfusion/Thrombozytentransfusion oder bis zu 3 Tagen danach wurden von der Analyse ausgeschlossen.

c: Hämoglobinwerte ermittelt am Tag einer Bluttransfusion (Vollblut- oder Erythrozytentransfusion) oder bis zu 7 Tagen danach wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)			Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)		C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)	C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Eingeschlossen, n (%)	21 (100,0)	10 (100,0)	22 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)
Behandelt, n (%)	21 (100,0)	10 (100,0)	22 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)
Studie abgeschlossen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (72,7)	0 (0,0)	38 (92,7)
Initiale Evaluationsperiode (Woche 26), n (%)					
Initiale Evaluationsperiode begonnen	21 (100,00)	10 (100,0)	22 (100,0)	58 (100,0)	41 (100,0)
Abgeschlossen	17 (81,0)	10 (100,0)	19 (86,4)	49 (84,5)	38 (92,7)
Abbruch während der initialen Evaluationsperiode	4 (19,0)	0 (0,0)	3 (13,6)	9 (15,5)	3 (7,3)
Unerwünschtes Ereignis	1 (4,8)	–	1 (4,5)	3 (5,2)	1 (2,4)
Tod	0 (0,0)	–	0 (0,0)	2 (3,4)	0 (0,0)
Lost to Follow-Up	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nichteinhaltung des Behandlungsregimes	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	–	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Schwangerschaft	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Protokollverletzung	1 (4,8)	–	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Studie vom Sponsor beendet	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Nachträglich als nicht für die Studie geeignet erachtet	2 (9,5)	–	1 (4,5)	2 (3,4)	0 (0,0)
Sonstige	0 (0,0)	–	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extensionsperiode, n (%)					

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)			Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)		C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)	C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Extensionsperiode begonnen	17 (81,0)	10 (100,0)	17 (77,3)	49 (84,5)	38 (92,7)
Abgeschlossen	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (72,7)	0 (0,0)	38 (92,7)
Abbruch während der Extensionsperiode	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (3,4)	0 (0,0)
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-Up	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nichteinhaltung des Behandlungsregimes	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (4,8)	–	1 (4,5)	1 (1,7)	0 (0,0)
Schwangerschaft	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie vom Sponsor beendet	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten	0 (0,0)	–	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nachträglich als nicht für die Studie geeignet erachtet	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Compliance, n (%)					
≥ 100 %	21 (100,0)	10 (100,0)	–	58 (100,0)	–
≥ 80 %	–	–	22 (100,0)	–	41 (100,0)
< 80 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsdauer [a]					
n	21	10	22	58	41
Mittelwert (SD)	64,78 (34,655)	48,16 (7,644)	12,5 (6,38)	41,63 (22,632)	13,2 (7,05)
Median	81,60	43,57	12,6	37,50	11,9
Min; Max	1; 110,6	41,57; 58,71	0,0; 24,5	0,57; 81,14	2,9; 28,8

Eigenschaft	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)			Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	
	ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)		C10-003 (Eculizumab)	ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)	C10-004 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2			
a: Für die Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 ist die Behandlungsdauer in Wochen angegeben. In den Studien C10-003 und C10-004 ist die Behandlungsdauer in Monaten angegeben.					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in zwei einarmigen, offenen Studien bei Komplementinhibitor-naiven Patienten mit aHUS (ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1) untersucht. In die Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden pädiatrische aHUS-Patienten von der Geburt bis unter 18 Jahre eingeschlossen. In dieser Studie wurde zudem eine zweite Kohorte mit pädiatrischen Patienten (Kohorte 2), welche zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden, untersucht. In Kohorte 2 wurden Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren (nicht-japanische Zentren) bzw. Patienten im Alter von < 18 Jahren (japanische Zentren) eingeschlossen. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden erwachsene Patienten ab 18 Jahren untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei ähnlichen Patientenpopulationen wurde ebenfalls in einarmigen, offenen Studien untersucht. So wurden in die Studie C10-003, wie auch in Studie ALXN1210-aHUS-312, pädiatrische aHUS-Patienten von der Geburt bis unter 18 Jahre eingeschlossen. In der Studie C10-004 waren dagegen, wie in Studie ALXN1210-aHUS-311, erwachsene Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen.

ALXN1210-aHUS-312

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde in insgesamt 20 Zentren weltweit in 8 Ländern durchgeführt: Europa (Belgien, Deutschland, Italien, UK, Spanien), USA und Asien (Japan, Korea) (siehe Tabelle 4-48). Dabei wurden in Kohorte 1 6/21 Patienten (28,6 %) in Europa (Deutschland: 1 Patient, Spanien: 3 Patienten, Belgien: 1 Patient, UK: 1 Patient) und in Kohorte 2 3/10 Patienten (30,0 %) in Europa (Spanien: 2 Patienten, Belgien: 1 Patient) behandelt.

Studienphasen

ALXN1210-aHUS-312 ist eine laufende, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 3 zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Ravulizumab. Die Studie besteht aus einer bis zu 7 Tage (Kohorte 1) bzw. 28 Tage (Kohorte 2) langen Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode und einer bis zu 4,5 Jahre langen Extensionsperiode.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

1. Patienten von der Geburt bis zu einem Alter unterhalb von 18 Jahren und einem Mindestgewicht von 5 kg.
    a. Kohorte 1: Komplementinhibitor-naive Patienten.
    b. Kohorte 2: Patienten, welche zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab (Soliris®) entsprechend der Produktinformation behandelt wurden im Alter von 12 bis unterhalb von 18 Jahren bzw. in Japan entsprechende Patienten von der Geburt bis unterhalb von 18 Jahren.
2. Für Kohorte 1 wurde das Vorliegen einer TMA, inklusive Thrombozytopenie, Hämolyse und Nierenschädigungen anhand der folgenden Laborparameter bestimmt:
    a. Thrombozytenzahl < 150.000 pro µL während der Screening-Phase oder bis zu 28 Tage zuvor und
    b. LDH ≥ 1,5-fach der ULN während der Screening-Phase oder bis zu 28 Tage zuvor und Hämoglobin ≤ LLN für Alter und Geschlecht während der Screening-Phase oder bis zu 28 Tage zuvor und
    c. Serumkreatinin-Spiegel ≥ 97,5-Perzentile entsprechend des Patientenalters während des Screenings (Patienten, die aufgrund einer akuten Nierenerkrankung eine Dialyse benötigen, sind ebenfalls zugelassen).
3. Für Kohorte 2, Patienten mit einer laborchemisch dokumentierten aHUS-Diagnose, inklusive
    a. LDH > ULN und Serumkreatinin > ULN und Thrombozytenzahl < LLN während eines TMA-Ereignisses
4. Für Kohorte 2, Patienten mit einer klinischen Evidenz für das Ansprechen auf

Eculizumab bestätigt durch stabile laborchemische TMA-Parameter während des Screenings, inklusive
   a. LDH < 1,5-fach der ULN und
   b. Thrombozytenzahl ≥ 150.000 pro µL und
   c. eGFR > 30 mL/min/1,73 m^2 anhand der Schwartz-Formel
5. Für Patienten mit einer Nierentransplantation:
   a. Nachweis für das Vorliegen von aHUS vor der Nierentransplantation oder
   b. Keine bekannte Diagnose von aHUS und persistierender Nachweis für eine TMA mindestens 4 Tage nach der Anpassung der immunsuppressiven Therapie (z.B. Aussetzung oder Reduzierung der Dosis) mit Calcineurin-Inhibitoren ([CNI]; z.B. Cyclosporin, Tacrolimus) oder *mammalian target of rapamycin*-Inhibitoren ([mTORi]; z.B. Sirolimus, Everolimus).
6. Bei Patienten mit postpartalem Beginn der TMA, persistierender Nachweis einer TMA für > 3 Tage nach dem Tag der Entbindung.
7. Alle Patienten müssen in einem Zeitraum von drei Jahren vor Studienbeginn oder zum Studienbeginn gegen Meningokokken geimpft worden sein, um das Risiko einer Infektion zu reduzieren. Patienten, die eine Meningokokkenimpfung weniger als zwei Wochen vor Studienbeginn erhalten haben, müssen nach der Impfung zwei Wochen lang mit einer adäquaten, prophylaktischen Antibiotikatherapie behandelt werden. Patienten ohne Impfschutz vor der ersten Behandlung mit Ravulizumab müssen für mindestens zwei Wochen nach der Impfung einer prophylaktischen Behandlung mit Antibiotika unterzogen werden. Patienten, welche nicht geimpft werden konnten, müssen eine prophylaktische Antibiotikatherapie über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg sowie acht Monate nach der letzten Studiendosis erhalten.
8. Patienten müssen nach nationalen und internationalen Leitlinien gegen Haemophilus influenzae Typ b (Hib) und Streptococcus pneumoniae geimpft sein.
9. Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen den im Protokoll festgehaltenen Regeln zur Verhütung während der Studie und 8 Monate nach der letzten Studiendosis folgen.
10. Bereitschaft und Fähigkeit des gesetzlichen Patientenvertreters zur schriftlichen Einverständniserklärung. Der Patient muss gewillt sein, schriftliche Zustimmung zu erteilen (falls zutreffend wie vom zentralen oder lokalen *Institutional Review Board*/*Institutional* (oder *Independent*) *Ethics Committee* festgelegt) sowie den Studienablaufplan zu befolgen.

<u>Ausschlusskriterien</u>

1. Bekannte familiäre oder erworbene Defizienz in ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) mit einer Aktivität < 5 %.
2. Bekanntes Shiga-Toxin-assoziiertes, hämolytisch-urämisches Syndrom (STEC-HUS), diagnostiziert durch einen positiven Test auf Shiga-Toxin oder positive Kultur von Shiga-Toxin-produzierenden Bakterien.

3. Positiver direkter Coombs-Test.
4. Bekannte HIV-Infektion (*Human Immunodeficiency Virus*).
5. Bestehende Meningokokkenerkrankung.
6. Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer aktiven Sepsis, die als positive Blutkultur innerhalb von 7 Tagen vor Beginn des Screenings definiert und unbehandelt mit Antibiotika war.
7. Vorhandensein oder Verdacht auf eine aktive und unbehandelte systemische bakterielle Infektion, die nach Ansicht des Prüfarztes eine genaue Diagnose von aHUS oder die Möglichkeit, das aHUS zu behandeln, verhindert.
8. Schwangerschaft, Stillzeit oder weibliche Patienten, welche eine Schwangerschaft während der Studienperiode planen.
9. Herz-, Lungen-, Dünndarm-, Bauchspeicheldrüsen- oder Lebertransplantation.
10. Patienten mit einer Nierentransplantation, wenn innerhalb von 4 Wochen nach der Transplantation eine akute Nierendysfunktion vereinbar mit der Diagnose einer akuten antikörpervermittelten Abstoßung (*antibody-mediated rejection*; AMR) nach den Kriterien von Banff 2013 (183) auftrat.
11. Patienten ohne Nierentransplantation, wenn sie eine Vorgeschichte einer anderen Nierenerkrankung als aHUS hatten, wie z.B.:
    a. Nierenbiopsie-Ergebnisse, die auf eine andere Grunderkrankung als aHUS hinweisen,
    b. Nierenultraschallbefunde, die sich mit einer Alternativdiagnose zu aHUS decken (z. B. kleine Nieren im Verhältnis zum Alter),
    c. Bekannte familiäre Vorgeschichte und/oder genetische Diagnose von nicht Komplement-vermittelten genetischen Nierenerkrankungen (z.B. fokale segmentale Glomerulosklerose).
12. Medikamenteninduziertes HUS.
13. Für Kohorte 1, Patienten, die vor Beginn des Screenings für die aktuelle TMA für 28 Tage oder länger eine(n) Plasmaaustausch oder -infusion (PE/PI) erhielten.
14. Patienten mit einer malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening mit Ausnahme eines weißen Hautkrebses oder eines Karzinoms in situ des Gebärmutterhalses, der behandelt wurde und keine Anzeichen eines Rezidivs zeigte.
15. Knochenmarktransplantation (*bone marrow transplant*; BMT) oder hämatopoetische Stammzelltransplantation (*hematopoietic stem cell transplant*; HSCT) innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn des Screenings.
16. HUS im Zusammenhang mit bekannten genetischen Defekten des Cobalamin-C-Metabolismus.
17. Bekannte systemische Sklerose (Sklerodermie), systemischer Lupus Erythematodes (SLE) oder positive Antiphospholipid-Antikörper bzw. Antiphospholipid-Syndrom.
18. Chronische Dialyse (definiert als regelmäßige Dialyse zur Nierenersatztherapie bei terminaler Nierenerkrankung (*end stage kidney disease*; ESKD)).
19. Patienten, die chronisch intravenöses Immunglobulin (IVIg) innerhalb von 8 Wochen vor Beginn des Screenings erhalten haben, es sei denn, es handelt sich um eine nicht verwandte Erkrankung (z.B. Hypogammaglobinämie) oder Patienten mit einer chronischen Rituximabtherapie innerhalb von 12 Wochen vor Beginn des Screenings.

20. Patienten, die andere immunsuppressive Therapien wie Steroide, mTORi (z.B. Sirolimus, Everolimus) oder CNI (z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus) erhalten, sind ausgeschlossen, außer:
    a. als Teil eines etablierten Antiabstoßungsregimes nach der Transplantation **oder**
    b. der Patient weist Antikörper gegen Komplementfaktoren auf, die eine immunsuppressive Therapie erfordern **oder**
    c. Steroide werden zur Therapie einer anderen Erkrankung als aHUS (z.B. Asthma) angewandt.
21. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn bzw. der Behandlung mit Ravulizumab oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des vorangegangenen Prüfpräparats, je nachdem was länger ist.
22. Für Kohorte 1, vorherige Verwendung von jeglichen Komplementinhibitoren.
23. Für Kohorte 2, vorherige Verwendung von Komplementinhibitoren, außer der Verwendung von Eculizumab.
24. Für Kohorte 2, jegliche bekannte anormale TMA-Parameter innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening (wie LDH ≥ 1,5-fach ULN, oder Thrombozytenzahl < 150.000 pro µL, oder eGFR ≤ 30 mL/min/1,73 m^2 anhand der Schwartz-Formel).
25. Überempfindlichkeit gegen irgendeinen Bestandteil des Studienmedikaments, einschließlich Überempfindlichkeit gegen murine Proteine.
26. Jeder medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors durch die Teilnahme an der Studie das Risiko des Patienten erhöht oder die Ergebnisse der Studie verfälscht.
27. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Abhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Beginn des Screenings.
28. Patienten, die Tranexamsäure innerhalb von 7 Tagen vor dem Screening einnahmen.

Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden in Kohorte 1 21 Patienten gescreent und ein Patient (0574-702) wurde zweimal gescreent (siehe Abbildung 4-5). Ein Patient zog seine Einwilligung jedoch vor dem Erhalt der Studienbehandlung zurück, sodass 21 Patienten in die Studie aufgenommen und mit Ravulizumab behandelt wurden. Wie im Protokoll a priori spezifiziert, wurden Patienten auch nach Erhalt der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen, wenn die Screening-Daten des jeweiligen Patienten beispielsweise im Hinblick auf Serumkreatinin, ADAMTS13-Aktivität oder das Testergebnis der Stuhlprobe auf Shiga-Toxin die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Dies war unter anderem der Fall, wenn die zunächst von einem lokalen Labor analysierten Daten im Rahmen einer anschließenden Überprüfung durch ein Zentrallabor die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllten.

Drei Patienten wurden nach Erhalt von ein oder zwei Dosen Ravulizumab von der Studie ausgeschlossen. Ein Patient (0574-702) bestand die Erstuntersuchung nicht, erfüllte aber beim zweiten Screening alle Zugangskriterien und wurde in die Studie aufgenommen. Nachdem er Ravulizumab erhalten hatte, wurde dieser Patient von der Studie wieder ausgeschlossen, da er

anhand der Laborergebnisse des Zentrallabors die Thrombozyten- und LDH-Kriterien nicht erfüllte. Ein Patient (0044-702) wurde fälschlicherweise in die Studie aufgenommen (Verstoß gegen das LDH-Kriterium), was eine wesentliche Protokollverletzung darstellt. Der Patient wurde an Tag 1 erneut untersucht und erhielt die Anfangsdosis basierend auf der angenommenen Eignung aufgrund von lokalen Laborergebnissen, die im Rahmen der Standardpflege mehrere Tage vor dem Beginn der Behandlung erzielt wurden. Als die Laborergebnisse des Zentrallabors verfügbar waren, wurde der LDH-Wert als nicht qualifizierend festgestellt. Der Patient hatte vor dem Screening / Tag 1 einen Plasmaaustausch erhalten, was den LDH-Wert von qualifizierend für das Vorliegen einer TMA hin zu nicht qualifizierend reduzierte. Ein weiterer Patient (0464-701) wurde ebenfalls nachträglich als nicht für die Studie geeignet befunden, da er ein positives Testergebnis der Stuhlprobe auf Shiga-Toxin zeigte.

Somit wurden 3 Patienten aufgrund von Verstößen gegen die Ein- bzw. Ausschlusskriterien oder Protokollverletzung nachträglich von der Studie ausgeschlossen. In die initiale Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 wurden 18 Patienten (FA-Set; Full Analysis Set) eingeschlossen und mit Ravulizumab behandelt. 17 Patienten schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode ab. Ein Patient (0411-702) brach die Therapie sowie die Studie während der initialen Evaluationsperiode aufgrund der unerwünschten Ereignisse hypertensive Krise und Anämie ab (siehe Abbildung 4-5). 17 Patienten setzten die Studie in der Extensionsperiode fort, wobei ein Patient (0199-701) die Studie in der Extensionsperiode aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes abbrach. Zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnittes hatte noch kein Patient die Extensionsperiode abgeschlossen.

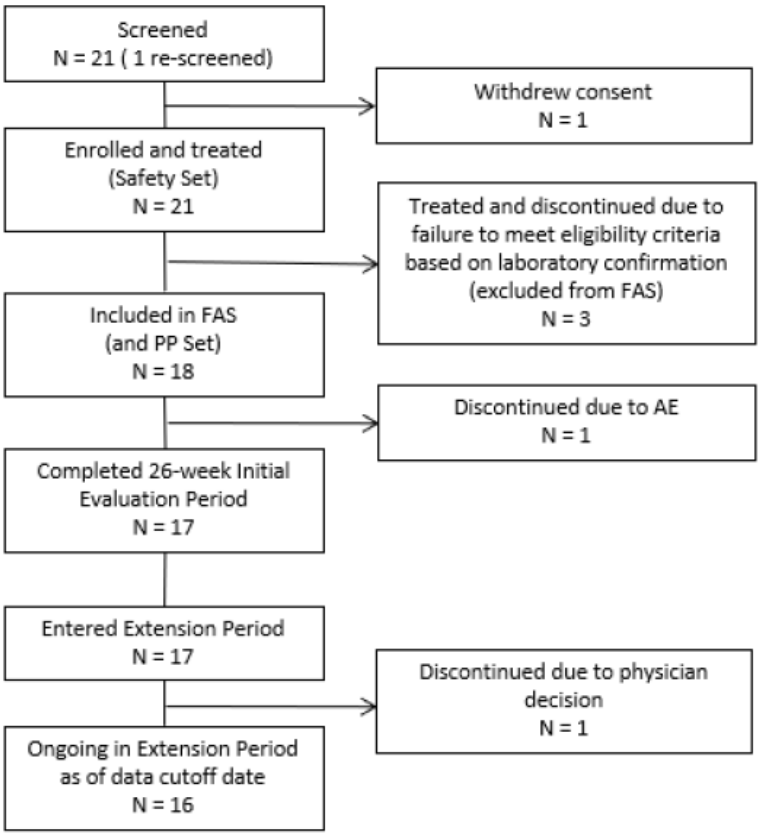


Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1

Für die **Kohorte 2** der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden 10 Patienten gescreent (Abbildung 4-6). Alle 10 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und mit Ravulizumab behandelt. In der initialen Evaluationsperiode wurden somit 10 Patienten untersucht. Alle 10 Patienten schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode ab und setzten die Studie in der Extensionsperiode fort. Zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnittes hatte noch kein Patient die Extensionsperiode abgeschlossen oder frühzeitig verlassen.

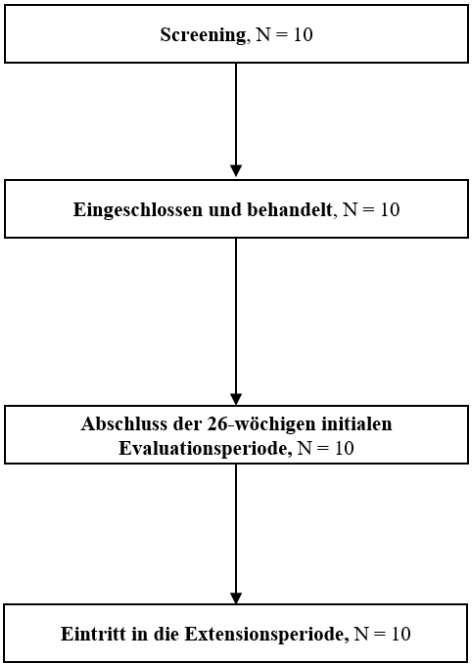


Abbildung 4-6: Patientenfluss in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2

Interventionen

Ravulizumab-Behandlung

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden mit Ravulizumab gemäß Produktinformation in körpergewichtsabhängiger Dosierung behandelt (1) (siehe Tabelle 4-49). In der initialen Evaluationsperiode erhielten die Patienten an Tag 1 zunächst die Initialdosis. Bei Kohorte 2 wurde die Dosis an „Tag 1“ 14 Tage (bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg) bzw. 21 Tage (bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 10 kg) nach der letzten Eculizumab-Dosis verabreicht. An Tag 15 sowie nachfolgend alle 8 Wochen bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 20 kg bzw. alle 4 Wochen bei Patienten mit einem Körpergewicht unterhalb von 20 kg erhielten die Patienten jeweils eine Erhaltungsdosis Ravulizumab. Nach der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode können die Patienten im Rahmen der Extensionsperiode weiterhin Ravulizumab in der Erhaltungsdosis bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder maximal 2 Jahre erhalten.

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-53: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Safety Set)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation	
	Kohorte 1 (N = 21), N (%)	Kohorte 2 (N = 10), N (%)
Patienten mit einer Begleitmedikation	**21 (100,0)**	**10 (100,0)**
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	16 (76,2)	7 (70,0)
Anilide	18 (85,7)	8 (80,0)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation	
	Kohorte 1 (N = 21), N (%)	Kohorte 2 (N = 10), N (%)
Dihydropyridin-Derivate	12 (57,1)	3 (30,0)
Meningokokken-Impfstoffe	16 (76,2)	5 (50,0)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	14 (66,7)	1 (10,0)
Osmotisch wirkende Laxanzien	12 (57,1)	–
Benzodiazepin-Derivate	9 (42,9)	1 (10,0)
Elektrolytlösung	11 (52,4)	–
Klysmen	8 (38,1)	–
Andere Allgemeinanästhetika	8 (38,1)	2 (20,0)
ACE-Hemmer, rein	8 (38,1)	1 (10,0)
Glucocorticoide	10 (47,6)	3 (30,0)
Hydrazinophthalazin-Derivate	8 (38,1)	–
Selektive Immunsuppressiva	6 (28,6)	1 (10,0)
Sulfonamide, rein	11 (52,4)	1 (10,0)
Cephalosporine der 1. Generation	7 (33,3)	1 (10,0)
Histamin-H2-Rezeptorantagonisten	5 (23,8)	–
Heparingruppe	9 (42,9)	1 (10,0)
Andere Antianämika	8 (38,1)	–
Protonenpumpenhemmer	6 (28,6)	1 (10,0)
Cephalosporine der 3. Generation	10 (47,6)	4 (40,0)
Vitamin D und Analoga	5 (23,8)	3 (30,0)
Alpha- und Beta-Adrenozeptorantagonisten	5 (23,8)	1 (10,0)
Anästhetika zur topischen Anwendung	5 (23,8)	–
Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	6 (28,6)	2 (20,0)
Mukolytika	6 (28,6)	3 (30,0)
Natürliche Opium-Alkaloide	5 (23,8)	–
Phenylpiperidin-Derivate	5 (23,8)	2 (20,0)
Pneumokokken-Impfstoffe	8 (38,1)	–
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten	7 (33,3)	1 (10,0)
Amide	6 (28,6)	1 (10,0)
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, rein	3 (14,3)	2 (20,0)
Antibiotika	5 (23,8)	1 (10,0)
Beta-Lactamase-sensitive Penicilline	6 (28,6)	1 (10,0)
Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie	3 (14,3)	–

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation	
	Kohorte 1 (N = 21), N (%)	Kohorte 2 (N = 10), N (%)
Fluorchinolone	4 (19,0)	–
Influenza-Impfstoffe	9 (42,9)	4 (40,0)
Magnesium	4 (19,0)	1 (10,0)
Lösungen zur parenteralen Ernährung	3 (14,3)	–
Antacida mit Natriumbicarbonat	2 (9,5)	1 (10,0)
Blutersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen	2 (9,5)	–
Calcium	4 (19,0)	–
Folsäure und Derivate	3 (14,3)	1 (10,0)
Haemophilus influenzae B-Impfstoffe	3 (14,3)	–
Imidazolinrezeptoragonisten	2 (9,5)	–
Eisen dreiwertig, orale Zubereitungen	2 (9,5)	1 (10,0)
Eisen, parenterale Zubereitungen	3 (14,3)	–
Multivitamin, rein	2 (9,5)	–
Neuraminidasehemmer	3 (14,3)	2 (20,0)
Andere Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit	2 (9,5)	–
Andere Hypnotika und Sedativa	3 (14,3)	–
Andere Immunsuppressiva	3 (14,3)	–
Andere Rhinologika	3 (14,3)	–
Andere Ophthalmika	2 (9,5)	–
Andere quartäre Ammonium-Verbindungen	4 (19,0)	–
Kalium	2 (9,5)	–
Präparate, die die Harnsäureexkretion erhöhen	2 (9,5)	–
Präparate, die die Harnsäureproduktion inhibieren	3 (14,3)	1 (10,0)
Proteinasehemmer	2 (9,5)	–
Cephalosporine der 2. Generation	2 (9,5)	–
Lösungs- und Verdünnungsmittel, inkl. Spüllösungen	2 (9,5)	–
Substituierte Alkylamine	3 (14,3)	2 (20,0)
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	3 (14,3)	–
Vitamine	2 (9,5)	–
Aldehyde und Derivate	2 (9,5)	–
Alpha- und Beta-Adrenozeptoragonisten	1 (4,8)	–
Aminosäuren	2 (9,5)	–
Aminosäuren und Derivate	1 (4,8)	–

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation	
	Kohorte 1 (N = 21), N (%)	Kohorte 2 (N = 10), N (%)
Anticholinergika	2 (9,5)	–
Mikrobielle Antidiarrhoika	2 (9,5)	1 (10,0)
Antidote	2 (9,5)	–
Nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung	1 (4,8)	2 (20,0)
Antiseptika	1 (4,8)	–
Antivirale Mittel	1 (4,8)	–
Belladonna-Alkaloide, halbsynthetisch, quartäre Ammonium-Verbindungen	1 (4,8)	–
Beta-Adrenozeptorantagonisten, nichtselektiv	1 (4,8)	1 (10,0)
Beta-Lactam Antibiotika, Penicilline	1 (4,8)	–
Calcineurin-Inhibitoren	1 (4,8)	1 (10,0)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln	1 (4,8)	–
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	7 (33,3)	–
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate	2 (9,5)	–
Kontaktlaxanzien	1 (4,8)	–
Emollientia und Hautschutzmittel	1 (4,8)	–
Andere Emollientzien und Hautschutzmittel	1 (4,8)	1 (10,0)
Encephalitis-Impfstoffe	2 (9,5)	1 (10,0)
Fluorid	1 (4,8)	–
Cephalosporine der 4. Generation	1 (4,8)	–
Glycopeptid-Antibiotika	2 (9,5)	–
Halogenierte Kohlenwasserstoffe	1 (4,8)	–
Hepatitis-Impfstoffe	2 (9,5)	–
Imidazol-Derivate	2 (9,5)	–
Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend	1 (4,8)	–
Iod Therapie	1 (4,8)	–
Eisen-haltige Präparate	1 (4,8)	–
Lokale Hämostatika	1 (4,8)	–
Low-ceiling-Diuretika und Kalium sparende Mittel	1 (4,8)	–
Makrolide	4 (19,0)	–
Masern-Impfstoffe	2 (9,5)	–
Melatoninrezeptoragonisten	1 (4,8)	–

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation	
	Kohorte 1 (N = 21), N (%)	Kohorte 2 (N = 10), N (%)
Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase	1 (4,8)	–
Opioidanästhetika	4 (19,0)	–
Opium-Derivate und Expektoranzien	1 (4,8)	–
Andere Mittel gegen Leishmaniasis und Trypanosomiasis	1 (4,8)	–
Andere Antiallergika	2 (9,5)	–
Andere Antibiotika zur topischen Anwendung	3 (14,3)	1 (10,0)
Andere Antiemetika	1 (4,8)	–
Andere Antimykotika zur topischen Anwendung	1 (4,8)	–
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	1 (4,8)	2 (20,0)
Andere Nährstoffkombinationen	2 (9,5)	–
Andere Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	1 (4,8)	–
Andere Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	2 (9,5)	–
Andere intestinale Adsorbenzien	1 (4,8)	–
Andere Spüllösungen	1 (4,8)	–
Andere Urologika	1 (4,8)	–
Lösungen zur Peritonealdialyse	1 (4,8)	–
Propionsäure-Derivate	5 (23,8)	1 (10,0)
Prokinetika	1 (4,8)	–
Prostaglandine	1 (4,8)	1 (10,0)
Pyrazolone	1 (4,8)	–
Pyrimidin-Derivate	1 (4,8)	–
Vaseline und Fett-haltige Mittel	2 (9,5)	–
Gleitmittel, Emollientia	1 (4,8)	–
Spezifische Immunoglobuline	1 (4,8)	–
Sympathomimetika	4 (19,0)	–
Sympathomimetika, rein	2 (9,5)	–
Varicella Zoster Impfstoffe	1 (4,8)	1 (10,0)
Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	1 (4,8)	–
Vitamin-B-Komplex, rein	1 (4,8)	–
Wasserlösliche nephrotrope hochosmolare Röntgenkontrastmittel	1 (4,8)	–

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation	
	Kohorte 1 (N = 21), N (%)	Kohorte 2 (N = 10), N (%)
Zink	1 (4,8)	–
Nicht kodiert	1 (4,8)	–
Andere Husten-Unterdrücker	1 (4,8)	3 (30,0)
Antiinfektiva	1 (4,8)	–
Antiinfektiva zur Behandlung von Akne	–	2 (20,0)
Piperazin-Derivate	2 (9,5)	2 (20,0)
Adrenerge und dopaminerge Mittel	1 (4,8)	1 (10,0)
Corticosteroide	3 (14,3)	–
Corticosteroide, Kombinationen zur Behandlung der Akne	1 (4,8)	–
Corticosteroide, schwach wirksam (Gruppe I)	1 (4,8)	–
Corticosteroide, schwach wirksam, Kombinationen mit Antiseptika	1 (4,8)	–
Corticosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)	1 (4,8)	1 (10,0)
Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)	–	1 (10,0)
Corticosteroide, sehr stark wirksam (Gruppe IV)	–	1 (10,0)
Corticosteroide, stark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika	1 (4,8)	–
Intravenöse Lösungsadditive	–	1 (10,0)
Opium-Alkaloide und Derivate	–	1 (10,0)
Orale Rehydrationsalze	–	1 (10,0)
Andere Mittel für das Alimentäre System und den Stoffwechsel	1 (4,8)	1 (10,0)
Peroxide	–	1 (10,0)
Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne	–	1 (10,0)
Retinoide zur Behandlung der Akne	–	1 (10,0)
Serotonin-5HT3-Rezeptorantagonisten	12 (57,1)	1 (10,0)
Lösungen, die die Elektrolytenbilanz beeinflussen	–	1 (10,0)
Somatropin und Somatropinrezeptoragonisten	–	1 (10,0)
Salzlösungen	1 (4,8)	–
Enzyme	3 (14,3)	–
Aminoalkylether	2 (9,5)	–
Antihistaminika zur topischen Anwendung	2 (9,5)	–
Pflanzliche Schleimlöser und Emollienzien	2 (9,5)	–
Andere Antiepileptika	2 (9,5)	–

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation	
	Kohorte 1 (N = 21), N (%)	Kohorte 2 (N = 10), N (%)
Andere Diätetika-Kombinationen	2 (9,5)	–
Cholinesterasehemmer	1 (4,8)	–
Antimykotika zur systemischen Anwendung	1 (4,8)	–
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert	1 (4,8)	–
Benzimidazol-Derivate	1 (4,8)	–
Carboxamid-Derivate	1 (4,8)	–
Kombinationen von Vitaminen	1 (4,8)	–
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	1 (4,8)	–
Enzym-haltige Zubereitungen	1 (4,8)	–
Fette/Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen	1 (4,8)	–
Imidazol- und Triazol-Derivate	1 (4,8)	–
Interleukin-Inhibitoren	1 (4,8)	–
Medizinische Verbände	1 (4,8)	–
Multivitamine mit Mineralstoffen	1 (4,8)	–
Nitroferrocyanid-Derivate	1 (4,8)	–
Andere Aminoglykoside	1 (4,8)	–
Andere Antipruriginosa	1 (4,8)	–
Andere Wundbehandlungsmittel	1 (4,8)	–
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	1 (4,8)	–
Andere periphere Vasodilatatoren	1 (4,8)	–
Andere Vitaminpräparate, rein	1 (4,8)	–
Andere therapeutische Mittel	1 (4,8)	–
Phenol und Derivate	1 (4,8)	–
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	1 (4,8)	–
Osmodiuretika	1 (4,8)	–
Synthetische Anticholinergika, Ester mit tertiären Aminogruppen	1 (4,8)	–
Triazol-Derivate	1 (4,8)	–
Wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel	1 (4,8)	–
Xanthine	1 (4,8)	–

Alle Patienten der Kohorte 1 (*Safety Set*, N = 21) erhielten während der Studie mindestens

eine Form der Begleitmedikation (siehe Tabelle 4-53). Die am häufigsten eingesetzten (≥ 15 % der Patienten) Medikamentengruppen waren dabei Anilide (18/21 Patienten, 85,7 %), Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum (16/21 Patienten, 76,2 %), Meningokokken-Impfstoffe (16/21 Patienten, 76,2 %), Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt (14/21 Patienten, 66,7 %), Dihydropyridin-Derivate (12/21 Patienten, 57,1 %), osmotisch wirkende Laxanzien (12/21 Patienten, 57,1 %), Serotonin-5HT3-Rezeptorantagonisten (12/21 Patienten, 57,1 %), Elektrolytlösung (11/21 Patienten, 52,4 %), reine Sulfonamide (11/21 Patienten, 52,4 %), Glucocorticoide (10/21 Patienten, 47,6 %), Cephalosporine der 3. Generation (10/21 Patienten, 47,6 %), Benzodiazepin-Derivate (9/21 Patienten, 42,9 %), Heparingruppe (9/21 Patienten, 42,9 %), Influenza-Impfstoffe (9/21 Patienten, 42,9 %), Klysmen (8/21 Patienten, 38,1 %), andere Allgemeinanästhetika (8/21 Patienten, 38,1 %), reine ACE-Hemmer (8/21 Patienten, 38,1 %), Hydrazinophthalazin-Derivate (8/21 Patienten, 38,1 %), andere Antianämika (8/21 Patienten, 38,1 %), Pneumokokken-Impfstoffe (8/21 Patienten, 38,1 %), Cephalosporine der 1. Generation (7/21 Patienten, 33,3 %), selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten (7/21 Patienten, 33,3 %), Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren (7/21 Patienten, 33,3 %), selektive Immunsuppressiva (6/21 Patienten, 28,6 %), Protonenpumpenhemmer (6/21 Patienten, 28,6 %), Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen (6/21 Patienten, 28,6 %), Mukolytika (6/21 Patienten, 28,6 %), Amide (6/21 Patienten, 28,6 %), Beta-Lactamase-sensitive Penicilline (6/21 Patienten, 28,6 %), Histamin-H2-Rezeptorantagonisten (5/21 Patienten, 23,8 %), Vitamin D und Analoga (5/21 Patienten, 23,8 %), Alpha- und Beta-Adrenozeptorantagonisten (5/21 Patienten, 23,8 %), Anästhetika zur topischen Anwendung (5/21 Patienten, 23,8 %), natürliche Opium-Alkaloide (5/21 Patienten, 23,8 %), Phenylpiperidin-Derivate (5/21 Patienten, 23,8 %), Antibiotika (5/21 Patienten, 23,8 %), Propionsäure-Derivate (5/21 Patienten, 23,8 %), Fluorchinolone (4/21 Patienten, 19,0 %), Magnesium (4/21 Patienten, 19,0 %), Calcium (4/21 Patienten, 19,0 %), andere quartäre Ammonium-Verbindungen (4/21 Patienten, 19,0 %), Makrolide (4/21 Patienten, 19,0 %), Opioidanästhetika (4/21 Patienten, 19,0 %) und Sympathomimetika (4/21 Patienten, 19,0 %).

In Kohorte 2 (*Safety Set*, N = 10) erhielten ebenfalls alle Patienten während der Studie mindestens eine Form der Begleitmedikation (siehe Tabelle 4-53). Die am häufigsten eingesetzten (bei ≥ 15 % der Patienten) Medikamentengruppen waren dabei Anilide (8/10 Patienten, 80,0 %), Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum (7/10 Patienten, 70,0 %), Meningokokken-Impfstoffe (5/10 Patienten, 50,0 %), Cephalosporine der 3. Generation (4/10 Patienten, 40,0 %), Influenza-Impfstoffe (4/10 Patienten, 40,0 %), Dihydropyridin-Derivate (3/10 Patienten, 30,0 %), Glucocorticoide (3/10 Patienten, 30,0 %), Vitamin D und Analoga (3/10 Patienten, 30,0 %), Mukolytika (3/10 Patienten, 30,0 %), andere Husten-Unterdrücker (3/10 Patienten, 30,0 %), andere Allgemeinanästhetika (2/10 Patienten, 20,0 %), Eisen zweiwertig als orale Zubereitungen (2/10 Patienten, 20,0 %), Phenylpiperidin-Derivate (2/10 Patienten, 20,0 %), Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, rein (2/10 Patienten, 20,0 %), Neuraminidasehemmer (2/10 Patienten, 20,0 %), substituierte Alkylamine (2/10 Patienten, 20,0 %), nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung (2/10 Patienten, 20,0 %), andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung

(2/10 Patienten, 20,0 %), Anti-Infektiva zur Behandlung von Akne (2/10 Patienten, 20,0 %) und Piperazin-Derivate (2/10 Patienten, 20,0 %).

Tabelle 4-54: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Safety Set)

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**Patienten mit begleitender Therapie**	
	Kohorte 1 **(N = 21), n (%)**	**Kohorte 2** **(N = 10), n (%)**
Patienten mit begleitender nicht-pharmakologischer Therapie	**21 (100,0)**	**5 (50,0)**
Chirurgische und medizinische Eingriffe	**20 (95,2)**	**2 (20,0)**
Erythrozytenkonzentrattransfusion	15 (71,4)	–
Zentralvenenkatheterisierung	7 (33,3)	–
Katheterplatzierung	5 (23,8)	–
Katheterentfernung	5 (23,8)	1 (10,0)
Blasenkatheterisierung	3 (14,3)	–
Thrombozytentransfusion	2 (9,5)	–
Transfusion	3 (14,3)	–
Anwendung einer Schiene	3 (14,3)	–
Abszessdrainage	1 (4,8)	–
Doppelt positiver Atemwegsdruck	1 (4,8)	–
Blasenkatheterentfernung	1 (4,8)	–
Zentralvenenkatheterentfernung	2 (9,5)	1 (10,0)
Endotracheale Intubation	1 (4,8)	–
Ernährungsergänzung	1 (4,8)	–
Sauerstofftherapie	2 (9,5)	–
Thrombozytenpherese	1 (4,8)	–
Probiotische Therapie	1 (4,8)	–
Brusthöhlendrainage	1 (4,8)	–
Narbenentfernung	–	1 (10,0)
Beschneidung	1 (4,8)	–
Reparatur von Vorhofscheidewanddefekten	1 (4,8)	–
Anwendung einer Augenklappe	1 (4,8)	–
Massage	1 (4,8)	–
Physiotherapie	1 (4,8)	–

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**Patienten mit begleitender Therapie**	
	Kohorte 1 **(N = 21), n (%)**	**Kohorte 2** **(N = 10), n (%)**
Muskellockerung	1 (4,8)	–
Zahnziehen	1 (4,8)	–
Untersuchungen	**18 (85,7)**	**4 (40,0)**
Röntgenaufnahme der Brust	8 (38,1)	–
Echokardiogramm	5 (23,8)	–
Blutkultur	5 (23,8)	1 (10,0)
Urinkultur	3 (14,3)	–
Lumbalpunktion	2 (9,5)	–
Ultraschall der Nieren	3 (14,3)	–
Ultraschall des Abdomens	2 (9,5)	1 (10,0)
Doppler-Ultraschall	2 (9,5)	–
Ultraschallaufnahme	1 (4,8)	1 (10,0)
Abdominale Röntgenaufnahme	3 (14,3)	–
Röntgenaufnahme von Gesicht und Mund	2 (9,5)	–
Röntgenaufnahme der Gliedmaßen	2 (9,5)	–
Röntgenaufnahme	1 (4,8)	1 (10,0)
NMR Bildgebung des Gehirns	2 (9,5)	–
Bildgebungsverfahren	1 (4,8)	–
Elektrokardiogramm	2 (9,5)	–
Aspiration der Pleurahöhle	1 (4,8)	–
Knochenmarkbiopsie	1 (4,8)	–
Ösophagusbiopsie	1 (4,8)	–
Dünndarmbiopsie	1 (4,8)	–
Magenbiopsie	1 (4,8)	–
Bronchoskopie	1 (4,8)	–
Biopsie	1 (4,8)	–
CSF Kultur	1 (4,8)	–
Computertomographie des Kopfes	2 (9,5)	–
Computertomographie des Abdomens	1 (4,8)	–
Computertomographie des Thorax	1 (4,8)	–
Stuhlkultur	1 (4,8)	–
Allergietest	1 (4,8)	–
Autoantikörpertest (ohne ADA)	1 (4,8)	–
Immunoglobulin E Blutspiegel	1 (4,8)	–

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**Patienten mit begleitender Therapie**	
	Kohorte 1 **(N = 21), n (%)**	**Kohorte 2** **(N = 10), n (%)**
Direkter Coombstest	1 (4,8)	–
Eosinophilenzahl	1 (4,8)	–
Vollständiges Blutbild	1 (4,8)	–
Urinanalyse	1 (4,8)	–
Labortests	1 (4,8)	–
Zystogramm	1 (4,8)	–
Ambulante Blutdruckkontrolle	1 (4,8)	–
Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes	1 (4,8)	–
Helicobacter-Test	1 (4,8)	–
Magenspiegelung	1 (4,8)	–
Nierenscan	1 (4,8)	–
Nebennierenscan	1 (4,8)	–
Knochendichtemessung	1 (4,8)	–
Sigmoidoskopie	1 (4,8)	–
Ösophagogastroduodenoskopie	1 (4,8)	–
Verfahren zur Pupillenerweiterung	1 (4,8)	–
Elektroenzephalogramm	1 (4,8)	–
Virentest	1 (4,8)	–
Influenzavirus-Test	1 (4,8)	2 (20,0)
Humaner Metapneumovirus-Test	1 (4,8)	1 (10,0)
Zytomegalievirus-Test	1 (4,8)	–
Polymerasekettenreaktion	3 (14,3)	–
Polymerasekettenreaktion, positiv	1 (4,8)	1 (10,0)
Respiratorischer Synzytialvirus-Test	1 (4,8)	1 (10,0)
Streptokokken-Test	1 (4,8)	1 (10,0)
Soziale Umstände	**1 (4,8)**	–
Nutzung von Korrekturlinsen	1 (4,8)	–

Während der Studie erhielten in Kohorte 1 alle 21 Patienten nicht-pharmakologische begleitende Therapien (Tabelle 4-54). Die am häufigsten eingesetzten (bei ≥ 15 % der Patienten) nicht-pharmakologischen begleitenden Therapien waren chirurgische und medizinische Eingriffe (20/21 Patienten, 95,2 %) wie Erythrozytenkonzentrattransfusionen (15/21 Patienten, 71,4 %), Zentralvenenkatheterisierung (7/21 Patienten, 33,3 %) sowie Katheterplatzierung (5/21 Patienten, 23,8 %) und Katheterentfernung (5/21 Patienten,

23,8 %). Des Weiteren erfolgten Untersuchungen bei 18/21 Patienten (85,7 %) als Röntgenaufnahme der Brust (8/21 Patienten, 38,1 %), Echokardiogramm (5/21 Patienten, 23,8 %) oder Blutkultur (5/21 Patienten, 23,8 %). Kein Patient erhielt Plasmaaustausch oder Plasmainfusion. 8/21 Patienten (*Safety Set*; 38,1 %) erhielten begleitend Dialyse, welche in allen Fällen in Verbindung mit einem durch aHUS hervorgerufenen Nierenversagen stand.

In Kohorte 2 erhielten 5/10 Patienten (50,0 %) nicht-pharmakologische begleitende Therapien (Tabelle 4-54). Kein Patient erhielt Plasmaaustausch, Plasmainfusion oder Dialyse. Die am häufigsten eingesetzten nicht-pharmakologischen begleitenden Therapien waren chirurgische und medizinische Eingriffe (2/10 Patienten, 20,0 %) wie Katheterentfernung (1/10 Patienten, 10,0 %), Zentralvenenkatheterentfernung (1/10 Patienten, 10,0 %) oder Narbenentfernung (1/10 Patienten, 10,0 %). Zudem erfolgten Untersuchungen bei 4/10 Patienten (40,0 %) bspw. als Blutkultur (1/10 Patienten, 10,0 %), Ultraschallaufnahme des Abdomens (1/10 Patienten, 10,0 %), Röntgenaufnahme (1/10 Patienten, 10,0 %) oder verschiedene Virus-Tests (z. B. Influenza-Virus: 2/10 Patienten, 20,0 %).

Insgesamt wurden bei den in der Studie ALXN1210-aHUS-312 behandelten Patienten neben der Behandlung mit Ravulizumab alle von europäischen klinischen Experten empfohlenen supportiven Maßnahmen durchgeführt. Darunter zählen insbesondere Antibiotikaprophylaxe, Impfungen gegen Meningokokken, die Gabe von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Bluthochdruck sowie Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Thrombozyten zur Behandlung der Anämie bzw. Thrombozytopenie. Außerdem wurden Patienten mit Nierenversagen begleitend mit Dialyse behandelt (4, 6, 8, 21, 22).

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Patient wurde am 1. September 2017 mit der Studienmedikation behandelt. Ein erster Datenschnitt wurde am 3. Dezember 2018 und ein zweiter Datenschnitt am 28. Januar 2020 (nach 52 Studienwochen) vorgenommen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts des aktuellen Interimsbericht hatten 21 Patienten (Kohorte 1) bzw. 10 Patienten (Kohorte 2) die initiale Evaluationsperiode abgeschlossen. Für beide Kohorten wird der a priori-geplante Interimsbericht erstellt, sobald alle eingeschlossenen Patienten die initiale Evaluationsperiode abgeschlossen haben. Der finale Studienbericht wird auf Basis der Daten zum Ende der Extensionsperiode erfolgen.

Analysepopulationen

Das **Full Analysis Set (FA-Set)** der Kohorte 1 basiert auf einem modifizierten ITT-Ansatz, bei dem die Bestätigung der Eignung der Patienten für die Studienteilnahme nach dem Erhalt der Studienmedikation erfolgen kann. Dies betrifft insbesondere das Einschlusskriterium 2c (muss durch ein Zentrallabor bestätigt werden) sowie die Ausschlusskriterien 1 und 2 (kann jeweils durch ein zentrales oder lokales Labor bestätigt werden). Auf dieser Basis sind im FA-Set alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Ravulizumab erhielten, mindestens eine Post-Baseline-Messung zur Wirksamkeit durchliefen sowie das Einschlusskriterium 2c erfüllten und die Ausschlusskriterien 1 und 2 nicht erfüllten. Das FA-

Set der Kohorte 2 beinhaltet Patienten, die mindestens eine Dosis Ravulizumab erhielten und mindestens eine Post-Baseline-Messung zur Feststellung der Wirksamkeit durchliefen.

Das **Per Protocol Set (PP-Set)** der Kohorte 1 beinhaltet alle Patienten des FA-Sets, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt aller (100 %) geplanten Infusionen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode.
- Keine Einnahme von unzulässigen Medikamenten sowie keine Anwendung unzulässiger therapeutischer Prozeduren.
- Erfüllen der Einschlusskriterien 2 und 10 (bzw. 8 für Protokollversionen vor Protokolländerung 5).
- Nichterfüllen der Ausschlusskriterien 3, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22 oder 28 (bzw. 26 für Protokollversionen vor Protokolländerung 5).

Das PP-Set der Kohorte 2 beinhaltet alle Patienten des FA-Sets, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt aller (100 %) geplanten Infusionen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode.
- Keine Einnahme von unzulässigen Medikamenten sowie keine Anwendung unzulässiger therapeutischer Prozeduren.
- Erfüllen der Einschlusskriterien 3, 4 und 10.

Nichterfüllen der Ausschlusskriterien 3, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 21, 23, 24 und 28.

Für Kohorte 1 bzw. 2 beinhaltet das **Safety Set** alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Für Kohorte 1 bzw. 2 beinhaltet das **PK/PD-Set** alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und von denen auswertbare PK- und PD-Daten vorlagen.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-50 dargestellt. Im FA-Set der Kohorte 1 waren 8 Patienten (44,4 %) und 10 Patientinnen (55,6 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der ersten Ravulizumab-Infusion 6,4 Jahre (SD = 4,51, Median = 5,2). 9/18 Patienten (50,0 %) befanden sich in der Alterskategorie der 2 bis < 6-Jährigen und 5/18 Patienten (27,8 %) waren zwischen 6 und < 12 Jahren alt. In der gesamten pädiatrischen Population waren 9/18 Patienten weiß (50,0 %). 5/18 Patienten (27,8 %) waren asiatischer Herkunft, darunter war 1 Patient japanischer Herkunft. Das mittlere Körpergewicht der gesamten Patientenpopulation zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung betrug 22,2 kg (SD = 14,64, Median = 16,7), wobei die Hälfte der Patienten (9/18) der Kategorie 10 bis < 20 kg Körpergewicht angehörten. Die mittlere Körpergröße lag bei 111,2 cm (SD = 24,03, Median = 111,5).

Im FA-Set der Kohorte 2 waren 9 Patienten (90,0 %) und eine Patientin (10,0 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der ersten Ravulizumab-Infusion 11,0 Jahre (SD = 4,97, Median = 12,5). 7/10 Patienten (70,0 %) befanden sich in der Alterskategorie der 12- bis < 18-Jährigen und jeweils ein Patient (10,0 %) gehörte der Alterskategorie der unterhalb von 2-Jährigen, der zwischen 2- und < 6-Jährigen bzw. der zwischen 6- und < 12-Jährigen an. In der gesamten pädiatrischen Population waren 5/10 Patienten weiß (50,0 %). 4/10 Patienten (40,0 %) waren asiatischer Herkunft, wobei alle diese Patienten (4/10 Patienten, 40,0 %) japanischer Herkunft waren. Ein Patient (10,0 %) war afroamerikanischer Herkunft. Das mittlere Körpergewicht der gesamten Patientenpopulation zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung betrug 41,6 kg (SD = 19,01, Median = 47,8), wobei die Hälfte der Patienten (5/10) der Kategorie 40 bis < 60 kg Körpergewicht angehörten. Die mittlere Körpergröße lag zur Baseline bei 144,0 cm (SD = 37,07, Median = 158,1).

Krankheitscharakteristika

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-51 dargestellt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten aHUS-Symptome betrug im FA-Set der Kohorte 1 5,71 Jahre (SD = 3,58, Median = 4,80) und im FA-Set der Kohorte 2 4,27 Jahre (SD = 3,19, Median = 4,70).

In Kohorte 1 wies die Mehrzahl der Patienten (14/18 Patienten, 77,8 %) zur Baseline eine dem CKD-Stadium 4 oder 5 entsprechende eGFR auf. 6/18 Patienten (33,3 %) zeigten dabei CKD-Stadium 5 und damit schweres akutes Nierenversagen. 8/18 Patienten (44,4 %) wiesen CDK-Stadium 4 auf, was einer hochgradigen Niereninsuffizienz entspricht. Eine den CKD-Stadien 3b bzw. 3a entsprechende eGFR, was als moderat bis hochgradig bzw. mild bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion klassifiziert ist, betrafen jeweils 1/18 Patienten (5,6 %). 2/18 Patienten (11,1 %) wiesen eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR und somit eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion auf. Kein Patient zeigte zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung eine normale Nierenfunktion (CKD-Stadium 1). Die mittlere eGFR betrug zum Zeitpunkt der Baseline 26,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 21,17, Median = 22,0).

Zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung (sowie innerhalb von 5 Tagen vor Gabe der ersten Ravulizumab-Dosis) benötigten 6/18 Patienten (33,3 %) eine Dialyse aufgrund von Einschränkungen in der Nierenfunktion verursacht durch aHUS. Ein Patient (5,6 %) im FA-Set besaß ein Nierentransplantat in Zusammenhang mit aHUS vor Studieneintritt. Bezüglich der Kriterien für das Vorliegen einer TMA betrug die mittlere Thrombozytenzahl in der Kohorte 1 60,39 10^9/L (SD = 32,61, Median = 51,25) und lag somit unter der LLN. Die LDH-Konzentration lag mit durchschnittlich 2223,47 U/L (SD = 1321,12, Median = 1963,00) deutlich über der oberen Grenze des Normbereichs (ULN). Der Hämoglobinspiegel der Patienten betrug im Mittel 74,42 g/L (SD = 17,39, Median = 74,25) und war damit niedriger als die LLN. Die Referenzspannen und somit die ULN sowie LLN für Thrombozytenzahl, LDH-Konzentration und Hämoglobin-Konzentration wurden als Normbereiche vom Zentrallabor abhängig von Parametern wie Geschlecht und Alter des Patienten festgelegt.

In Kohorte 1 zeigten 13/18 Patienten (72,2 %) vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab extrarenale Anzeichen und Symptome von aHUS. Dabei waren 9/18 Patienten (50,0 %) von kardiovaskulären Symptomen, insbesondere von Hypertonie (6/18 Patienten, 33,3 %) betroffen. Pulmonale Anzeichen der Erkrankung lagen bei 1/18 Patienten (5,6 %) vor. Das zentrale Nervensystem war bei 7/18 Patienten (38,9 %) insbesondere in Form von Lethargie (3/18 Patienten, 16,7 %) und Reizbarkeit (2/18 Patienten, 11,1 %) betroffen. 11/18 Patienten (61,1 %) wiesen gastrointestinale Krankheitszeichen auf. Dabei wurde am häufigsten von Übelkeit (6/18 Patienten, 33,3 %), Erbrechen (7/18 Patienten, 38,9 %) und abdominellen Schmerzen (6/18 Patienten, 33,3 %) sowie erhöhte Transaminase-Werten (5/18 Patienten, 27,8 %) berichtet. Anzeichen und Symptome an der Haut zeigten sich bei 9/18 Patienten (50,0 %), dabei überwiegend mit Petechien (5/18 Patienten, 27,8 %). 1/18 Patient (5,6 %) wies Manifestationen bezüglich der Skelettmuskulatur auf.

Alle 18 Patienten der Kohorte 1 wurden vor Beginn des Screenings aufgrund von aHUS stationär im Krankenhaus oder in der Notaufnahme behandelt, wobei 17/18 Patienten (94,4 %) hospitalisiert worden waren. 7/18 Patienten (38,9 %) benötigten eine Behandlung auf der Intensivstation für durchschnittlich 9,0 Tage (SD = 17,68, Median = 4,0 ermittelt aus 9 Erhebungsperioden). Somit waren die in der Studie ALXN1210-aHUS-312 untersuchten pädiatrischen Patienten in der Gesamtschau der Symptomatik und Krankheitslast zu Studienbeginn schwerstkrank und bedurften einer intensiven Behandlung.

In Kohorte 2 wies die Mehrzahl der Patienten (8/10 Patienten, 80,0 %) zur Baseline eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR auf, d. h. eine normale Nierenfunktion. Jeweils ein Patient (10,0 %) befand sich zur Baseline in CKD-Stadium 2 bzw. 3a. Die mittlere eGFR betrug zum Zeitpunkt der Baseline 104,90 mL/min/1,73 m^2 (SD = 29,545, Median = 99,75). Zudem benötigte innerhalb von 56 Tagen vor der Baseline-Bestimmung kein Patient Dialyse. Ein Patient (10,0 %) im FA-Set besaß ein Nierentransplantat, welches vor Studieneintritt in Zusammenhang mit aHUS transplantiert worden war.

Im Vergleich zur Kohorte 1 wurden für die Patienten der Kohorte 2 erwartungsgemäß aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab zur Baseline hämatologische Parameter im Normbereich dokumentiert. So wurde in der Kohorte 2 zur Baseline eine mittlere Thrombozytenzahl von 287,90 10^9/L (SD = 74,596, Median = 281,75) und eine mittlere LDH-Konzentration von 219,40 U/L (SD = 56,850, Median = 206,50) festgestellt. In Kohorte 2 zeigte lediglich ein Patient (10,0 %) vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab extrarenale Anzeichen und Symptome von aHUS. Dieser Patienten war von Hypertonie (kardiovaskuläres Symptom) betroffen. Zudem wurde keiner der 10 Patienten der Kohorte 2 vor Studieneintritt aufgrund von aHUS stationär im Krankenhaus oder in der Notaufnahme behandelt. Zusammengefasst besaßen die Patienten der Kohorte 2, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden, eine nahezu normale Nierenfunktion und befanden sich in keinem akuten Zustand der Erkrankung aHUS.

Behandlungscharakteristika

Eine Übersicht zur Anzahl der behandelten Patienten sowie zur Compliance und zu Behandlungs- und Studienabbrüchen und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-52. Für die 21 Patienten des Safety Sets der Kohorte 1 bestand eine mittlere Behandlungsdauer von 64,78 Wochen (SD = 34,66, Median = 81,60) und für die 10 Patienten der Kohorte 2 lag eine mittlere Behandlungsdauer von 48,16 Wochen (SD = 7,64, Median = 43,57) vor. Alle Patienten beider Kohorten erhielten während der initialen Evaluationsperiode alle geplanten Infusionen. Auch die vier Patienten der Kohorte 1, bei welchen die Behandlung während der initialen Evaluationsperiode abgebrochen wurde, hatten bis zum Behandlungsabbruch alle geplanten Infusionen erhalten.

In Kohorte 1 erhielten zwei Patienten (0411-702, 0574-701, ≥ 5 bis < 10 kg Körpergewicht) eine Initialisierungsdosis von 300 mg anstatt von 600 mg, da sie vor der Protokolländerung 5 die initiale Phase der Behandlung durchliefen. Ein Patient (272-601) erhielt Dosen des Prüfpräparats in deutlich weniger als der minimalen vom Studienprotokoll vorgegebenen Infusionszeit. Bei einem Patienten (0574-701) kam es zu einer Unterbrechung der Infusion an Tag 15 aufgrund von nicht-schwerwiegender Grad 2 Hypertension (UE). Die Infusion wurde für 10 min unterbrochen und danach vollständig fortgesetzt. In Kohorte 2 erhielt der Patient innerhalb der Körpergewichtsklasse ≥ 5 bis < 10 kg eine Initialdosis von 600 mg Ravulizumab. Es brach in dieser Kohorte bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt kein Patient die Behandlung oder die Studie ab.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, nachgewiesen durch die Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und eine Verbesserung des Serum-Kreatininwerts um ≥ 25 % im Vergleich zur Baseline. Die Patienten müssen alle Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tage) durchgeführt wurden, und bei allen zwischenzeitlich durchgeführten Begutachtungen, erfüllen (nur für Kohorte 1)
- Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (nur für Kohorte 1)
- Vollständiges TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf (nur für Kohorte 1)
- Dialysepflicht
- Beobachteter Wert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und Veränderung zur Baseline
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD), bewertet anhand der eGFR an ausgewählten Tagen und als verbessert, stabil (keine Veränderung) oder verschlechtert im Vergleich zum Ausgangswert eingestuft

- Beobachteter Wert der hämatologischen Parameter (Thrombozyten, LDH) und Veränderung zur Baseline
- Fatigue, gemessen anhand des Fragebogens *Pediatric Functional Assessment of Chronic Therapy* (FACIT) Fatigue Version 4 (für Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren)
- aHUS-Symptome, festgestellt anhand eines vom Patienten berichteten Fragebogens

Sicherheit

- Langzeitsicherheit und Verträglichkeit: körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramme (EKG), Laboruntersuchungen und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Ermittlung des Anteils an Patienten mit Antikörpern gegen die Studienmedikation (*antidrug antibodies*; ADA)

C10-003

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie C10-003 wurde in insgesamt 17 Zentren weltweit durchgeführt: Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Großbritannien), Nordamerika (Kanada, USA) und Australien (siehe Tabelle 4-48). Dabei wurden 14/22 Patienten (63,6 %) in Europa behandelt (Belgien: 1 Patient, Frankreich: 5 Patienten, Deutschland: 1 Patient, Italien: 4 Patienten, Niederlande: 1 Patient, Großbritannien: 2 Patienten).

Studienphasen

Die Studie C10-003 ist eine abgeschlossene, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 2 zur Evaluation der Wirksamkeit von Eculizumab. Die Studie besteht aus einer bis zu 7 Tage dauernden Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, einer bis zu 2 Jahre langen Extensionsperiode und einer Follow-up-Periode mit einer Nachbeobachtung von bis zu einem Jahr.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

1. Bereitschaft und Fähigkeit der Erziehungsberechtigten des pädiatrischen Patienten zur schriftlichen Einverständniserklärung und Bereitschaft des Patienten, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen (falls anwendbar, wie bestimmt durch die zentrale IRB/IEC).
2. Pädiatrische Patienten mit aHUS: Neu diagnostizierte sowie vorherig diagnostizierte Patienten oder aHUS-Patienten nach Nierentransplantation.
3. Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 5 kg.
4. Thrombozytenzahl während des Screenings sowie zur Erhebung des Baseline-Wertes muss unterhalb der LLN liegen. Falls Screening- und Baseline-Erhebung zusammen vorgenommen wurden, muss ein weiterer Wert für die Thrombozytenzahl mindestens

24 Stunden nach Erhebung des ersten Wertes ebenfalls unterhalb von LLN vorliegen.
5. Anzeichen oder Symptome einer Hämolyse (LDH ≥ 1,5-fach ULN und Hämoglobin ≤ LLN) zu Beginn des aktuellen aHUS-Ereignisses.
6. Serumkreatinin-Spiegel ≥ 97. Perzentil des Normalbereiches entsprechend des Alters während der Screening-Phase (Patienten, die eine Dialyse aufgrund einer akuten Niereninsuffizienz benötigen, sind ebenfalls zugelassen).
7. Patienten, die eine aHUS-Diagnose zusammen mit einer genetischen Abnormalität in Komplement-regulierenden Proteinen oder Anti-Komplementfaktor-Antikörper aufweisen und bei denen bekannte Ätiologien des HUS (dargestellt in den Ausschlusskriterien) ausgeschlossen wurden.
8. Patienten müssen mindestens 14 Tage vor Erhalt der ersten Dosis des Prüfpräparats gegen *N. meningitidis*, pneumococcus und haemophilus geimpft worden sein oder prophylaktisch Antibiotika erhalten. Patienten unter 2 Jahre erhielten antibiotische Prophylaxe während der gesamten Behandlungsperiode.
9. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der gesamten Studiendauer, inklusive der Follow-up-Periode, eine effektive, verlässliche und medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anwenden. Zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Untersuchung mussten Patientinnen zustimmen, adäquate Verhütungsmethoden bis zu fünf Monate nach dem Ende der Eculizumab-Behandlung anzuwenden.
10. Bereitschaft und Fähigkeit, den Ablauf der Studie zu befolgen.

Ausschlusskriterien

1. Bekannte familiäre Defizienz in ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) mit einer Aktivität < 5 %.
2. Shiga-Toxin *E.coli*-assoziiertes HUS (STEC-HUS mit nachgewiesenem Shiga-Toxin und entsprechenden *E.coli*).
3. Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von fünf Jahren vor Beginn des Screenings.
4. Bekannte Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV).
5. Identifiziertes Medikamenten-induziertes HUS.
6. Identifiziertes Infektion-induziertes HUS.
7. HUS im Zusammenhang mit einer Knochenmarktransplantation.
8. HUS im Zusammenhang mit einem Mangel an Vitamin B_{12}.
9. Bekannter systemischer Lupus Erythematodes (SLE) oder positive Antiphospholipid-Antikörper bzw. Antiphospholipid-Syndrom.
10. Plasmatherapie für > 5 Wochen vor Studieneintritt.
11. Chronische Dialyse (definiert als regelmäßige Dialyse zur Nierenersatztherapie bei terminaler Nierenerkrankung (*end-stage renal disease*; ESRD)).
12. Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer Sepsis, die als positive Blutkultur innerhalb von 7 Tagen vor Beginn des Screenings definiert und unbehandelt mit Antibiotika, gegen die der Organismus sensitiv ist, war.
13. Vorhandensein oder Verdacht auf eine aktive und unbehandelte systemische bakterielle Infektion, die nach Ansicht des Prüfarztes eine genaue Diagnose von aHUS oder die Möglichkeit, das aHUS zu behandeln, verhindert.
14. Schwangerschaft oder Stillzeit.

15. Vorgeschichte einer Meningokokken-, Pneumokokken- oder Gonokokkenerkrankung.
16. Jeder medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors durch die Teilnahme an der Studie das Risiko des Patienten erhöht oder die Ergebnisse der Studie verfälscht.
17. Patienten, die chronisch intravenöses Immunglobulin (IVIg) innerhalb von 8 Wochen vor Beginn des Screenings erhalten haben, es sei denn, es handelte sich um eine nicht verwandte Erkrankung (z.B. Hypogammaglobinämie) oder eine chronische Rituximab-Therapie innerhalb von 12 Wochen vor Beginn des Screenings.
18. Patienten, die andere immunsuppressive Therapien wie Steroide, mTOR-Inhibitoren oder Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus) erhalten, sind ausgeschlossen, außer:
    a. als Teil eines etablierten Antiabstoßungsregimes nach der Transplantation oder
    b. der Patient zeigt Antikörper gegen Komplementfaktoren, die eine immunsuppressive Therapie erfordern oder
    c. Anwendung von Steroiden zur Therapie einer anderen Erkrankung als aHUS (z.B. Asthma).
19. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von vier Wochen vor Screening und während der gesamten Studie.
20. Vorherige Verwendung von Eculizumab, Überempfindlichkeit gegenüber Eculizumab, murinen Proteinen oder einem der Inhaltsstoffe.

Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 27 pädiatrische Patienten gescreent, von denen 5 Patienten nicht in die Studie aufgenommen wurden. 22 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und mit Eculizumab behandelt. Die übrigen 5 Patienten entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Für einen Patienten (103-202-008) wurde ein positives Ergebnis für Shiga-Toxin festgestellt. Ein Patient (103-205-022) zeigte eine sich normalisierende Thrombozytenzahl. Für zwei weitere Patienten (103-501-026, 103-501-027) war aHUS nicht die finale Diagnose. Ein Patient (103-015-001) wurde aus nicht näher spezifizierten Gründen nicht in die Studie aufgenommen.

19/22 Patienten (86 %) schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode ab (siehe Abbildung 4-7). Drei Patienten brachen die Studie während der initialen Evaluationsperiode ab. Die jeweiligen Gründe dafür waren: Der Nachweis einer STEC-HUS-Diagnose und damit ein Verstoß gegen die Ein- und Ausschlusskriterien bei einem Patienten (103-011-009), ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Form von Agitation (krankhafte Unruhe) bei einem Patienten (103-205-016) und die Entscheidung der Erziehungsberechtigten aufgrund von hoher Reisetätigkeit bei einem weiteren Patienten (103-301-017).

16/22 Patienten (73 %) schlossen die Extensionsperiode der Studie ab. Zwei Patienten (103-301-004, 103-451-024) verließen die Studie vor Eintritt in die Extensionsperiode. Ein

weiterer Patient brach aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes die Studie während der Extensionsperiode ab.

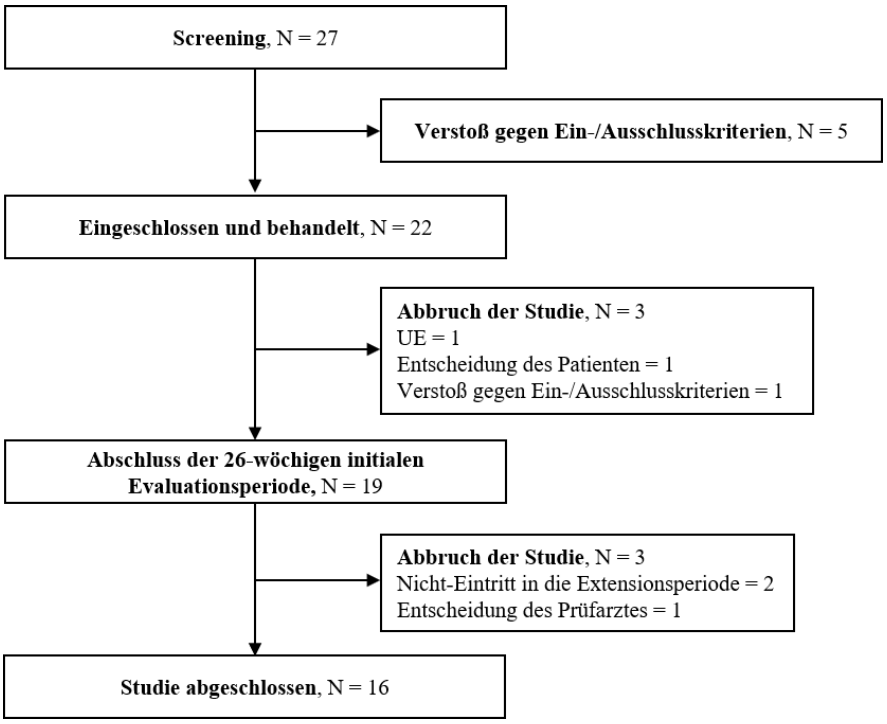


Abbildung 4-7: Patientenfluss in der Studie C10-003

Interventionen

Eculizumab-Behandlung

Alle in der Studie untersuchten pädiatrischen Patienten wurden mit Eculizumab gemäß Produktinformation behandelt (18). Bei Patienten oberhalb von 40 kg Körpergewicht wurde in der Induktionsphase in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) mit 900 mg Eculizumab therapiert. In der Erhaltungsphase, beginnend in Woche 5, erhielten diese Patienten 1200 mg Eculizumab alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage). Bei Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 40 kg wurde ein Dosierungsregime verwendet, wie es in Tabelle 4-55 dargestellt ist. Dabei erhielten die Patienten in der Induktionsphase in den ersten ein bzw. zwei Wochen wöchentlich eine Infusion mit der entsprechenden Dosierung und anschließend in der Erhaltungsphase alle zwei bzw. drei Wochen wöchentlich ebenfalls die entsprechende Dosierung. Die Dosierung wurde bei Patienten im Wachstum während der Studie entsprechend angepasst.

Wenn der Prüfarzt Plasmapherese bzw. Plasmaaustausch anwendete oder gefrorenes Frischplasma verabreichte, mussten zusätzliche Eculizumab-Dosen als intravenöse Infusion nach den folgenden Vorgaben verabreicht werden:

a) Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung mit 300 mg Eculizumab, wenn die vorherige Dosis bei 300 mg lag oder mit 600 mg

Eculizumab, sofern die vorherige Dosis bei ≥ 600 mg lag.

b) 300 mg Eculizumab innerhalb von 60 Minuten vor jeder Infusionseinheit mit gefrorenem Frischplasma.

Nach der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode konnten die Patienten im Rahmen der Extensionsperiode weiterhin Eculizumab in der Erhaltungsdosis bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder maximal 2 Jahre erhalten (siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-55: Dosierungsregime bei Behandlung von aHUS mit Eculizumab

Körpergewicht des Patienten	**Induktionsphase**	**Erhaltungsphase**
5 bis < 10 kg	300 mg wöchentlich × 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen
10 bis < 20 kg	600 mg wöchentlich × 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
20 bis < 30 kg	600 mg wöchentlich × 2	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
30 bis < 40 kg	600 mg wöchentlich × 2	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
≥ 40 kg	900 mg wöchentlich × 4	1200 mg in Woche 5; dann 1200 mg alle 2 Wochen

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-56: Begleitmedikation (ATC-Level) in der Studie C10-003 (ITT-Population)

ATC-Level	**Patienten mit Begleitmedikation (N = 22), n (%)**
Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation	**21 (95,5)**
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	21 (95,5)
Alimentäres System und Stoffwechsel	19 (86,4)
Blut und blutbildende Organe	16 (72,7)
Nervensystem	16 (72,7)
Kardiovaskuläres System	15 (68,2)
Nicht kodiert	15 (68,2)
Respirationstrakt	12 (54,5)
Dermatika	9 (40,9)
Muskel- und Skelettsystem	7 (31,8)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	7 (31,8)
Verschiedenes	6 (27,3)
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	4 (18,2)

ATC-Level	Patienten mit Begleitmedikation (N = 22), n (%)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	2 (9,1)
Sinnesorgane	2 (9,1)

21/22 Patienten (95,5 %) erhielten während der Studie mindestens eine Form der Begleitmedikation (siehe Tabelle 4-56). Die am häufigsten eingesetzten Medikamentengruppen (bei ≥ 15 % der Patienten aller Altersklassen) waren dabei Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (21/22 Patienten, 95,5 %) wie bspw. Phenoxymethylpenicillin (7/22 Patienten, 31,8 %) oder Amoxicillin (6/22 Patienten, 27,3 %) sowie Medikationen des alimentären Systems und Stoffwechsels (19/22 Patienten, 86,4 %) wie bspw. Calciumcarbonat (6/22 Patienten, 27,3 %) oder Kaliumchlorid (4/22 Patienten, 18,2 %). Des Weiteren wurden Medikationen des Blutes und der blutbildenden Organe (16/22 Patienten, 72,7 %) wie bspw. Glukose- und Natriumchlorid-Injektionen (4/22 Patienten, 18,2 %) oder Heparin (7/22 Patienten, 31,8 %) verabreicht. Medikationen des Nervensystems (16/22 Patienten, 72,7 %) wie bspw. Fentanyl (6/22 Patienten, 27,3 %) oder Paracetamol (16/22 Patienten, 72,7 %) und des kardiovaskulären Systems (15/22 Patienten, 68,2 %) wie bspw. Amlodipin (13/22 Patienten, 59,1 %), Furosemid (8/22 Patienten, 36,4 %) oder Nifedipin (7/22 Patienten, 31,8 %) traten ebenfalls auf. Es wurden Medikationen des Respirationstraktes (12/22 Patienten, 54,5 %) wie bspw. Salbutamol (4/22 Patienten, 18,2 %) angewendet. Dermatika (9/22 Patienten, 40,9 %), Medikationen des Muskel- und Skelettsystems (7/22 Patienten, 31,8 %), systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline (7/22 Patienten, 31,8 %) und antineoplastische und immunmodulierende Mittel (4/22 Patienten, 18,2 %) wurden ebenfalls angewendet.

Zudem hatten 15/22 Patienten (68,2 %) nach dem *World Health Organization (WHO) Drug Dictionary* nicht-kodierte Begleitmedikationen und 6/22 Patienten (27,3 %) verschiedene weitere Begleitmedikationen. Alle Patienten berichteten außerdem, dass sie bereits vor Studienbeginn Begleitmedikation erhalten hatten. Eine ausführliche Liste der begleitend eingesetzten Medikamente ist im Studienbericht zu finden.

Plasmatherapie wurde als nicht-pharmakologische begleitende Therapie angewendet, welche bei einer Thrombozytenzahl von < 40 10^9/L und/oder zusätzlich auftretenden neurologischen, renalen oder anderen klinischen Anzeichen gestattet war und anschließend eine zusätzliche Eculizumab-Dosis verabreicht wurde. 2/22 Patienten (9,1 %) erhielten während der Behandlungsphase eine Plasmatherapie. Dialyse als Nierenersatztherapie war ebenfalls zulässig.

Insgesamt wurden bei den in der Studie C10-003 behandelten Patienten neben der Behandlung mit Eculizumab alle von europäischen klinischen Experten empfohlenen supportiven Maßnahmen durchgeführt (4, 6, 8, 21, 22). Darunter zählen insbesondere Antibiotikaprophylaxe, die Unterstützung der Blutbildung und Blutdrucksenker. Außerdem bestand die Möglichkeit, Patienten mit Nierenversagen begleitend mit Dialyse zu behandeln.

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Patient wurde am 30. September 2010 mit der Studienmedikation behandelt. Die letzte Visite fand am 08. Januar 2014 statt. Der Interimsbericht auf Basis der Daten zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode erfolgte zum 12. Oktober 2012. Im Interimsbericht sind auch die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts verfügbaren Daten der Extensionsperiode dargestellt. Der vorliegende finale Studienbericht ist auf Basis der Daten zum Ende der Extensionsperiode erfolgt.

Analysepopulationen

Die **Intention-to-treat-Population (ITT-Population)** ist definiert als alle Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hatten und mindestens eine Dosis Eculizumab erhielten.

Die **Per Protocol-Population (PP-Population)** beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Infusionen.
- Erfüllen aller Ein- und Ausschlusskriterien.
- Keine weiteren schwerwiegenden Protokollverstöße, z. B. kein Erhalt von zusätzlichen Dosen Eculizumab, wenn während der Eculizumab-Behandlung mit Plasmapherese oder Plasmainfusion behandelt wurde, Einnahme von unzulässigen Medikamenten oder keine Möglichkeit der Nachbeobachtung (*lost to follow-up*).

Die **Safety-Population** entspricht der ITT-Population.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-50 dargestellt. Im FA-Set waren 12 Patienten (54,5 %) und 10 Patientinnen (45,5 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Eculizumab-Infusion betrug 6,6 Jahre (SD = 6,06, Median = 6,5). 4/22 Patienten (18,2 %) befanden sich in der Alterskategorie der 2 bis < 6-Jährigen und 8/22 Patienten (36,4 %) waren zwischen 6 und < 12 Jahre alt. In der gesamten pädiatrischen Population war die Mehrzahl der Patienten (18/22 Patienten, 81,8 %) weiß und 2/22 Patienten (9,1 %) waren asiatisch. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Eculizumab-Infusion lag bei 28,6 kg (SD = 24,16, Median = 20,3) wobei 7/22 Patienten (31,8 %) der Kategorie 10 bis < 20 kg Körpergewicht angehörten. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 117,3 cm (SD = 37,14, Median = 117,3).

Krankheitscharakteristika

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-51 dargestellt. Nahezu die Hälfte der Patienten (10/22 Patienten, 45,5 %) wies zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen auf. 4/22 Patienten (18,2 %) wiesen eine dem CKD-Stadium 4 entsprechende eGFR auf, was für eine hochgradige Niereninsuffizienz spricht. Bei 2/22 Patienten (9,1 %) lag zur Baseline eine dem CKD-Stadium 3b entsprechende eGFR und somit eine moderat bis

hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion vor. Ebenfalls 2/22 Patienten (9,1 %) wiesen zur Baseline mit eGFR-Werte entsprechend dem CKD-Stadium 3a eine mild bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion auf. Jeweils 2/22 Patienten (9,1 %) zeigten zudem eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion (CKD-Stadium 2) oder eine normale Nierenfunktion (CKD-Stadium 1). Die durchschnittliche eGFR betrug zur Baseline 32,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 30,37, Median = 22,0). 2/22 Patienten (9,1 %) hatten sich vor Studienbeginn einer Nierentransplantation unterzogen. 11/22 Patienten (50,0 %) waren innerhalb von 7 Tagen vor oder 14 Tage nach Beginn der Eculizumab-Behandlung dialysepflichtig.

Die mittlere Thrombozytenzahl zur Baseline betrug 87,5 10^9/L (SD = 42,34, Median = 91,0) und bei allen Patienten lag die Thrombozytenzahl unter der LLN. Die LDH-Konzentration zur Baseline befand sich mit durchschnittlich 1943,7 U/L (SD = 1824,44, Median = 1243,5) deutlich über der ULN. 19/22 Patienten (86,4 %) hatten dabei einen LDH-Wert > ULN. Der Hämoglobinspiegel der Patienten betrug im Mittel 80,2 g/L (SD = 15,30, Median = 81,0) und war damit niedriger als die LLN. Die Referenzspannen und somit die ULN sowie LLN für Thrombozytenzahl, LDH-Konzentration und Hämoglobin-Konzentration wurden als Normalbereiche vom Zentrallabor abhängig von Parametern wie Geschlecht und Alter des Patienten festgelegt.

20/22 Patienten (90,9 %) berichteten von mindestens einem Vorkommen in ihrer medizinischen Vorgeschichte. Die häufigsten medizinischen Ereignisse vor Studieneintritt waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9/22 Patienten, 40,9 %), wobei 3/22 Patienten (13,6 %) an Übelkeit und Erbrechen litten. Des Weiteren erfuhren 7/22 Patienten (31,8 %) Infektionen und parasitäre Erkrankungen und 7/22 Patienten (31,8 %) Gefäßerkrankungen, näher definiert als Bluthochdruck. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (7/22 Patienten, 31,8 %) und chirurgische bzw. medizinische Eingriffe (5/22 Patienten, 22,7 %), wobei 3/22 Patienten (13,6 %) einen Katheter erhalten hatten, traten ebenfalls auf. 4/22 Patienten (18,2 %) unterzogen sich allgemeinen Untersuchungen. Erkrankungen der Nieren und Harnwege (4/22 Patienten, 18,2 %) traten auf, wobei 3/22 Patienten (13,6 %) an Proteinurie litten. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden von 4/22 Patienten (18,2 %) berichtet.

Die Charakteristika der pädiatrischen aHUS-Patienten in dieser Studie zeigen in vielerlei Hinsicht die Schwere ihrer Erkrankung. Besonders die Schädigung der Nieren war bei einem Großteil der Patienten weit fortgeschritten.

Behandlungscharakteristika

Eine Übersicht zur Anzahl der behandelten Patienten sowie zur Compliance und zu Behandlungs- und Studienabbrüchen und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-52. In der initialen Evaluationsperiode wurden die Patienten durchschnittlich für 12,5 Monate (SD = 6,38, Median = 12,6), also im Mittel etwa 54,5 Wochen (Median = 54,9) mit Eculizumab behandelt. Dabei erhielten alle Patienten mindestens 80 % der geplanten Infusionen. Abweichungen vom Behandlungsplan waren nur in Ausnahmefällen zu

beobachten. Zwei Patienten (103-205-016, 103-304-023) erhielten eine Plasmatherapie während der Behandlung mit Eculizumab und keine zusätzliche Eculizumab-Dosis.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, nachgewiesen durch die Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und einer Verbesserung der Serum-Kreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Die Patienten müssen alle Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, sowie bei allen zwischenzeitlich durchgeführten Begutachtungen, erfüllen
- Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD) als verbessert, stabil (keine Veränderung) oder verschlechtert im Vergleich zum Ausgangswert eingestuft
- Dialysepflicht
- Verbesserung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 15 mL/min/1,73 m^2
- Verringerung der Serum-Kreatininkonzentration um ≥ 25% relativ zur Basislinie.
- Fatigue, gemessen anhand des *Pediatric Functional Assessment of Chronic Therapy* (FACIT) Fatigue Version 4

Sicherheit

- Langzeitsicherheit und Verträglichkeit: körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, physisches Wachstum (Größe, Gewicht und Kopfumfang für pädiatrische Patienten ≤ 3 Jahren), Elektrokardiogramme (EKG), Laboruntersuchungen und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).

Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003

Um einen Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 zu ermöglichen, wurde zudem ein indirekter Vergleich dieser Studien auf der Basis von gematchten Populationen, welche anhand von klinisch relevanten Baseline-Charakteristika aneinander angepasst wurden, durchgeführt.

Zeitraum und Datenschnitte

Dem indirekten Vergleich pädiatrischer aHUS-Patienten auf Basis gematchter Populationen liegt für die Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) der letzte verfügbare Datenschnitt

vom 28. Januar 2020 und für die Studie C10-003 (Eculizumab) der finale Datenschnitt (24. April 2014) zugrunde.

Analysepopulationen des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-57: Patientenzahlen der gematchten Populationen im indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 und C10-003

Kategorie	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003
Gesamtanzahl der Studienpatienten	21	22
Patienten mit vollständigem Datensatz [a] (vor Matching)	16	19
Gematchte Populationen	16	16
a: Ein vollständiger Datensatz lag vor, wenn für die Laborparameter Serumkreatininkonzentration, eGFR, LDH-Konzentration und Thrombozytenzahl zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode Daten vorlagen.		

In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden sowohl Komplementinhibitor-naive pädiatrische Patienten (Kohorte 1) als auch Patienten, welche zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden (Kohorte 2), untersucht. Da für die Kohorte 2 jedoch keine Vergleichsdaten bzw. keine zu vergleichende Population mit entsprechenden Baseline-Charakteristika zur Verfügung stehen, wurde der indirekte Vergleich auf Basis gematchter Populationen anhand der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 und der Studie C10-003 gezogen.

Die Anzahl der Patienten, die für den indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 4-57 dargestellt. Insgesamt wurden in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 21 Patienten (Safety-Set) und in der Studie C10-003 22 Patienten (ITT-Population) mit der entsprechenden Studienmedikation behandelt. Patienten wurden vom Matching ausgeschlossen, wenn zur Baseline oder zum Ende der initialen Evaluationsperiode Daten für einen der folgenden Parameter fehlten: Serumkreatininkonzentration, eGFR, LDH-Konzentration und Thrombozytenzahl. Um eine möglichst große Anzahl an Patienten in der Analyse zu berücksichtigen, wurde jedoch ein breites Fenster von ± 56 Tagen um den Zeitpunkt des Endes der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen, Tag 183) definiert, in dem ein Wert als gültig erachtet wurde. Dieser Ansatz wurde gewählt, um die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und damit die Aussagekraft und Robustheit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu erhöhen. Somit standen schließlich die Daten von 16 Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-312 und von 19 Patienten der Studie C10-003 für das Matching zur Verfügung. Nach dem Matching befanden sich jeweils 16 Patienten in den gematchten Gesamtpopulationen mit einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab. Aufgrund der geringen Anzahl an

pädiatrischen Patienten in den Studien ALXN1210-aHUS-312 bzw. C10-003 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da diese eine unzureichende Aussagekraft besäßen.

Patientencharakteristika

Tabelle 4-58: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika (Baseline) der für den indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) herangezogenen Analysepopulationen nach dem Matching

Eigenschaft	Gematchte Populationen	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (N = 16)	**Eculizumab C10-003 (N = 16)**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	7 (44)	8 (50)
Weiblich	9 (56)	8 (50)
p-Wert	1,000	
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)		
n	16	16
Mittelwert (SD)	6 (4,0)	6 (6,0)
Median	5	5
Min, Max	0; 17	0; 17
p-Wert	0,821	
Ethnischer Hintergrund, n (%)		
Amerikanisch-indianisch oder alaskanischer Ureinwohner	0 (0)	0 (0)
Asiatisch	5 (31)	1 (6)
Schwarz oder afroamerikanisch	3 (19)	0 (0)
Weiß	6 (38)	13 (81)
Mehrere	1 (6)	0 (0)
Unbekannt	1 (6)	0 (0)
Sonstige	0 (0)	2 (13)
Gewicht zum Zeitpunkt der ersten Infusion (kg)		
n	16	16
Mittelwert (SD)	23 (15,1)	28 (22,0)
Median	17	19
Min; Max	9; 69	7; 68
p-Wert	0,516	
Körpergröße zur Baseline (cm)		
n	16	16

Eigenschaft	Gematchte Populationen	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (N = 16)	**Eculizumab C10-003 (N = 16)**
Mittelwert (SD)	113 (24,3)	115 (38,6)
Median	116	108
Min; Max	64; 152	68; 182
p-Werte	0,893	
CKD-Stadium zur Baseline, n (%)		
1	0 (0)	0 (0)
2	1 (6)	1 (6)
3a	1 (6)	2 (13)
3b	1 (6)	2 (13)
4	7 (44)	3 (19)
5	6 (38)	8 (50)
Nierentransplantation vor Studienbeginn, n (%)		
Nierentransplantation	1 (6)	2 (13)
p-Wert	1,000	
Dialysepflicht zur Baseline, n (%) [b]		
Dialysepflicht	6 (38)	9 (56)
p-Wert	0,479	
eGFR (mL/min/1,73 m^2) zur Baseline		
n	16	16
Mittelwert (SD)	23,6 (16,4)	24,7 (18,6)
Median	22	16,4
Min; Max	10,0; 69,0	10,0; 60,7
p-Wert	0,857	
Thrombozytenzahl (10^9/L) zur Baseline		
n	16	16
Mittelwert (SD)	60 (34,1)	91 (44,8)
Median	51	93
Min; Max	14; 125	20; 146
p-Wert	0,041	
LDH-Konzentration (U/L) zur Baseline		
n	16	16
Mittelwert (SD)	2308 (1316,5)	1980 (1738,7)
Median	2077	1330

Eigenschaft	Gematchte Populationen	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (N = 16)	**Eculizumab C10-003 (N = 16)**
Min; Max	772; 4985	400; 7164
p-Wert	0,553	
Serumkreatininkonzentration (µmol/L) zur Baseline		
n	16	16
Mittelwert (SD)	137 (64,2)	174 (120,4)
Median	144	136
Min; Max	40; 264	28; 449
p-Wert	0,286	

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht zu den demografischen Patientencharakteristika der gematchten Populationen zur Baseline befindet sich in Tabelle 4-58. In der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 waren 9 Patientinnen (56 %) und 7 Patienten (44 %) und in der gematchten Population der Studie C10-003 jeweils 8 Patientinnen und Patienten (jeweils 50 %) eingeschlossen (p = 1,000). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation betrug in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 6 Jahre (SD = 4,0, Median = 5) und in der gematchten Population der Studie C10-003 ebenfalls 6 Jahre (SD = 6,0, Median = 5) (p = 0,821). Mit 6/16 Patienten (38 %) in der Ravulizumab-Studie und 13/16 Patienten (81 %) in der Eculizumab-Studie war jeweils die Mehrheit der Patienten weiß. In der Studie ALXN1210-aHUS-312 waren zudem 5/16 Patienten (31 %) asiatisch und 3/16 Patienten (19 %) schwarz oder afroamerikanisch. In der Studie C10-003 war ein Patient (6 %) asiatisch und kein Patient war schwarz oder afroamerikanisch. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Ravulizumab-Studie bzw. in der Eculizumab-Studie zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation lag bei 23 kg (SD = 15,1, Median = 17) bzw. bei 28 kg (SD = 22,0, Median = 19) (p = 0,516). Die mittlere Körpergröße der Patienten in der Ravulizumab-Studie bzw. in der Eculizumab-Studie zur Baseline betrug 113 cm (SD = 24,3, Median = 116) bzw. 115 cm (SD = 38,6, Median = 108) (p = 0,893). Somit gab es zwischen den beiden gematchten Populationen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die demografischen Patientencharakteristika. Lediglich der Anteil weißer Patienten bzw. der Anteil an Patienten mit asiatischem ethnischen Hintergrund unterschied sich zwischen den gematchten Populationen der beiden Studien.

Krankheitscharakteristika

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-58 dargestellt. In den gematchten Populationen wies die Mehrzahl der Patienten eine dem CKD-Stadium 4 oder 5 entsprechende eGFR auf, was einer akuten hochgradigen Einschränkung der Nierenfunktion bzw. einer eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2 und damit einem

schweren akuten Nierenversagen entspricht. In der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 wiesen zur Baseline 7/16 Patienten (44 %) eine dem CKD-Stadium 4 und 6/16 Patienten (38 %) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR auf. In der gematchten Population der Studie C10-003 wurde zur Baseline bei 3/16 Patienten (19 %) eine dem CKD-Stadium 4 und bei 8/16 Patienten (50 %) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR dokumentiert. In der Ravulizumab-Studie entsprach die eGFR zur Baseline bei jeweils einem Patienten (jeweils 6 %) dem CKD-Stadium 3b, 3a bzw. 2. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie lag zur Baseline jeweils bei 2/16 Patienten (13 %) eine dem CKD-Stadium 3b oder 3a entsprechende eGFR vor und bei einem Patienten (6 %) wurde zur Baseline eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR festgestellt. In beiden Studien wies kein Patient zur Baseline eine normale Nierenfunktion (CKD-Stadium 1) auf.

Die mittlere eGFR der gematchten Populationen betrug zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-312 23,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 16,4, Median = 22) und in der Studie C10-003 24,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 18,6, Median = 16,4). Damit wiesen die Patienten beider Populationen eine vergleichbare, akute und erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion auf (p = 0,857). In der gematchten Population der Ravulizumab-Studie hatte sich ein Patient (6 %) und in der Eculizumab-Studie hatten sich 2/16 Patienten (13 %) vor Studienbeginn einer Nierentransplantation unterzogen (p = 1,000). In den gematchten Populationen der Ravulizumab-Studie bzw. der Eculizumab-Studie war zudem zur Baseline mit 6/16 Patienten (38 %) bzw. 9/16 Patienten (56 %) ein ähnlich hoher Anteil an Patienten dialysepflichtig (p = 0,479).

Die mittlere Thrombozytenzahl der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 bzw. der Studie C10-003 betrug zur Baseline 60 10^9/L (SD = 34,1, Median = 51) bzw. 91 10^9/L (SD = 44,8, Median = 93) (p = 0,041) und war damit in beiden Populationen drastisch verringert. Die LDH-Konzentrationen lagen mit durchschnittlich 2308 U/L (SD = 1316,5, Median = 2077) bzw. 1980 U/L (SD = 1738,7, Median = 1330) (p = 0,553) zur Baseline in beiden Populationen deutlich oberhalb des ULN. Die Schwellenwerte (LLN bzw. ULN) für die Thrombozytenzahl und die LDH-Konzentration sind abhängig von z. B. Alter und Geschlecht des Patienten und stellen somit individuelle Normbereiche dar. Die durchschnittlichen Serumkreatininkonzentrationen betrugen zur Baseline 137 µmol/L (SD = 64,2, Median = 144) bzw. 174 µmol/L (SD = 120,4, Median = 136) (p = 0,286). Somit zeigten sich im Hinblick auf die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika mit Ausnahme der Thrombozytenzahl, welche jedoch bei beiden Populationen drastisch verringert war, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden gematchten Populationen zur Baseline. Die Patienten der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 waren damit zur Baseline ähnlich schwer erkrankt.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Anzahl der in der initialen Evaluationsperiode verstorbenen Patienten wurde im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen analysiert.

Morbidität

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde ein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt:

- Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, nachgewiesen durch die Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration) und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline,
- Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens,
- Dialysepflicht,
- Beobachteter Wert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und Veränderung zur Baseline,
- Bewertung des der eGFR entsprechenden CKD-Stadiums als verbessert, stabil (keine Veränderung) oder verschlechtert im Vergleich zur Baseline,
- Fatigue, gemessen anhand des *Pediatric Functional Assessment of Chronic Therapy* (FACIT) *Fatigue* (Peds-FACIT-F).

Da der aHUS-Symptomfragebogen sowie die vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Anzeichen und Symptome in der Eculizumab-Studie C10-003 nicht erhoben wurden, war ein indirekter Vergleich für den Endpunkt extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome nicht möglich.

Sicherheit

Aufgrund der Natur des Ansatzes eines Eins-zu-Eins-Matchings können einige Patienten in den Analysen zum indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden. Somit hätten nicht alle Patienten des jeweiligen Safety Sets der Studien in derartige Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit eingeschlossen werden können, was zu einer unvollständigen Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab und Eculizumab geführt hätte. Aus diesem Grund wurde das Sicherheitsprofil der Studienmedikationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 deskriptiv anhand der gesamten Studienpopulation miteinander verglichen und auf einen indirekten Vergleich auf Basis von gematchten Populationen wurde verzichtet.

ALXN1210-aHUS-311

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurde in insgesamt 41 Zentren weltweit in 14 Ländern durchgeführt: Europa (Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien), Russland, Australien, Nordamerika (Kanada, USA) und Asien (Japan, Korea, Taiwan) (siehe Tabelle 4-48). Dabei wurden 34/58 Patienten (58,6 %) in Europa behandelt (Deutschland: 9 Patienten, Spanien: 5 Patienten, Belgien: 2 Patienten,

Großbritannien: 5 Patienten, Italien: 2 Patienten, Russland: 2 Patienten, Frankreich: 8 Patienten, Österreich: 1 Patient).

Studienphasen

ALXN1210-aHUS-311 ist eine laufende, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 3 zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Ravulizumab. Die Studie besteht aus einer bis zu 7 Tage langen Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode und einer bis zu 2 Jahre langen Extensionsperiode.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

1. Mindestalter von 12 Jahren und Mindestgewicht von 40 kg.
2. Vorliegen einer TMA, inklusive Thrombozytopenie, Hämolyse und Nierenschädigungen anhand der folgenden Laborparameter:
    a. Thrombozytenzahl < 150.000 pro µL während der Screening-Phase oder bis zu 28 Tage zuvor **und**
    b. LDH ≥ 1,5-fach der oberen Normgrenze während der Screening-Phase oder bis zu 28 Tage zuvor und Hämoglobin ≤ untere Normgrenze für Alter und Geschlecht während der Screening-Phase oder bis zu 28 Tage zuvor **und**
    c. Serumkreatinin-Spiegel ≥ obere Normgrenze während der Screening-Phase bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) oder ≥ 97,5-Perzentil entsprechend des Alters für Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre) (Patienten, die aufgrund einer akuten Nierenerkrankung eine Dialyse benötigen, sind ebenfalls zugelassen).
3. Für Patienten mit einer Nierentransplantation:
    a. Nachweis für das Vorliegen von aHUS vor der Nierentransplantation **oder**
    b. Keine bekannte Diagnose von aHUS und persistierender Nachweis für eine TMA mindestens 4 Tage nach der Anpassung der Immunsuppressivatherapie (z.B. Aussetzung oder Reduzierung der Dosis) mit Calcineurin-Inhibitoren ([CNI]; z.B. Cyclosporin, Tacrolimus) oder *mammalian target of rapamycin*-Inhibitoren ([mTORi]; z.B. Sirolimus, Everolimus).
4. Bei Patienten mit postpartalem Beginn der TMA, persistierender Nachweis von TMA für > 3 Tage nach dem Tag der Entbindung.
5. Alle Patienten müssen in einem Zeitraum von drei Jahren vor Studienbeginn gegen Meningokokken geimpft worden sein, um das Risiko einer Infektion zu reduzieren. Patienten, die eine Meningokokkenimpfung innerhalb von zwei Wochen vor Studienbeginn erhalten haben, müssen nach der Impfung zwei Wochen lang mit einer adäquaten, prophylaktischen Antibiotikatherapie behandelt werden. Patienten ohne jeglichen Impfschutz müssen ebenfalls vor der Behandlung mit Ravulizumab und bis zwei Wochen nach der Impfung einer prophylaktischen Behandlung mit Antibiotika unterzogen werden.
6. Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, müssen nach nationalen und internationalen

Leitlinien gegen Haemophilus influenzae Typ b (Hib) und Streptococcus pneumoniae geimpft sein.

7. Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen den im Protokoll festgehaltenen Regeln zur Verhütung während der Studie und 8 Monate nach der letzten Studiendosis folgen.
8. Bereitschaft und Fähigkeit zur schriftlichen Einverständniserklärung sowie Befolgen des Studienablaufplans. Für Patienten < 18 Jahre muss der gesetzliche Vertreter gewillt und in der Lage sein, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben und der Patient muss gewillt sein, schriftliche Zustimmung zu erteilen (falls zutreffend wie vom zentralen oder lokalen *Institutional Review Board*/*Institutional* (oder *Independent*) *Ethics Committee* festgelegt).

Ausschlusskriterien

1. Familiäre oder erworbene Defizienz in ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) mit einer Aktivität < 5 %. Die Eignung kann in diesem Fall anhand der Ergebnisse von Tests, die als Teil der Standardversorgung im Rahmen der Behandlung der aktuellen TMA durchgeführt wurden, erteilt werden, bevor ein Patient seine Einverständniserklärung gegeben hat. In diesen Fällen wird vor der Erhebung der Daten für die Studie eine Einverständniserklärung abgegeben.
2. Bekanntes Shiga-Toxin-assoziiertes, hämolytisch-urämisches Syndrom (STEC-HUS), diagnostiziert durch einen positiven Test auf Shiga-Toxin oder positive Kultur von Shiga-Toxin-produzierenden Bakterien. Die Eignung kann anhand der Ergebnisse von Tests definiert werden, die als Teil der Standardversorgung im Rahmen der Behandlung der aktuellen TMA durchgeführt wurden, bevor ein Patient seine Einverständniserklärung erteilt hat. In diesen Fällen wird vor der Erhebung der Daten für die Studie eine Einverständniserklärung gegeben.
3. Positiver direkter Coombs-Test. Die Eignung kann anhand der Ergebnisse von Tests definiert werden, die als Teil der Standardversorgung im Rahmen der Behandlung der aktuellen TMA durchgeführt wurden, bevor ein Patient seine Einverständniserklärung erteilt hat. In diesen Fällen wird vor der Erhebung der Daten für die Studie eine Einverständniserklärung gegeben.
4. Bekannte HIV-Infektion (*Human Immunodeficiency Virus*).
5. Bestehende Meningokokkenerkrankung.
6. Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer aktiven Sepsis, die als positive Blutkultur innerhalb von 7 Tagen vor Beginn des Screenings definiert und unbehandelt mit Antibiotika war.
7. Vorhandensein oder Verdacht auf eine aktive und unbehandelte systemische bakterielle Infektion, die nach Ansicht des Prüfarztes eine genaue Diagnose von aHUS oder die Möglichkeit, das aHUS zu behandeln, verhindert.
8. Schwangerschaft oder Stillzeit.
9. Herz-, Lungen-, Dünndarm-, Bauchspeicheldrüsen- oder Lebertransplantation.
10. Patienten mit einer Nierentransplantation, wenn innerhalb von 4 Wochen nach der Transplantation eine akute Nierendysfunktion vereinbar mit der Diagnose einer akuten

antikörpervermittelten Abstoßung (*antibody-mediated rejection*; AMR) nach den Kriterien von Banff 2013 (183) auftrat.

11. Patienten ohne Nierentransplantation, wenn sie eine Vorgeschichte einer anderen Nierenerkrankung als aHUS hatten, wie z.B.:
    a. Nierenbiopsie-Ergebnisse, die auf eine andere Grunderkrankung als aHUS hinweisen,
    b. Nierenultraschallbefunde, die sich mit einer Alternativdiagnose zu aHUS decken (z.B. kleine Nieren im Verhältnis zum Alter),
    c. Bekannte familiäre Vorgeschichte und/oder genetische Diagnose von nicht Komplement-vermittelten genetischen Nierenerkrankungen (z.B. fokale segmentale Glomerulosklerose).
12. Medikamenteninduziertes HUS.
13. Patienten, die vor Beginn des Screenings für die aktuelle TMA für 28 Tage oder länger eine(n) Plasmaaustausch oder -infusion (PE/PI) erhielten.
14. Patienten mit einer malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening mit Ausnahme eines weißen Hautkrebses oder eines Karzinoms in situ des Gebärmutterhalses, der behandelt wurde und keine Anzeichen eines Rezidivs zeigte.
15. Knochenmarktransplantation (*bone marrow transplant*; BMT) oder hämatopoetische Stammzelltransplantation (*hematopoietic stem cell transplant*; HSCT) innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn des Screenings.
16. HUS im Zusammenhang mit bekannten genetischen Defekten des Cobalamin-C-Metabolismus.
17. Bekannte systemische Sklerose (Sklerodermie), systemischer Lupus Erythematodes (SLE) oder positive Antiphospholipid-Antikörper bzw. Antiphospholipid-Syndrom.
18. Chronische Dialyse (definiert als regelmäßige Dialyse als Nierenersatztherapie bei terminaler Nierenerkrankung (*end stage kidney disease*; ESKD)).
19. Patienten, die chronisch intravenöses Immunglobulin (IVIg) innerhalb von 8 Wochen vor Beginn des Screenings erhalten haben, es sei denn, es handelt sich um eine nicht verwandte Erkrankung (z.B. Hypogammaglobinämie) oder Patienten mit einer chronischen Rituximabtherapie innerhalb von 12 Wochen vor Beginn des Screenings.
20. Patienten, die andere immunsuppressive Therapien wie Steroide, mTORi (z.B. Sirolimus, Everolimus) oder CNI (z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus) erhalten, sind ausgeschlossen, außer:
    a. als Teil eines etablierten Antiabstoßungsregimes nach der Transplantation **oder**
    b. der Patient weist Antikörper gegen Komplementfaktoren auf, die eine immunsuppressive Therapie erfordern **oder**
    c. Steroide werden zur Therapie einer anderen Erkrankung als aHUS (z.B. Asthma) angewandt.
21. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn bzw. der Behandlung mit Ravulizumab oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des vorangegangenen Prüfpräparats, je nachdem was länger ist.
22. Vorherige Verwendung von Eculizumab oder anderen Komplementinhibitoren.

23. Überempfindlichkeit gegen irgendeinen Bestandteil des Studienmedikaments, einschließlich Überempfindlichkeit gegen murine Proteine.
24. Jeder medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors durch die Teilnahme an der Studie das Risiko des Patienten erhöht oder die Ergebnisse der Studie verfälscht.
25. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Abhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Beginn des Screenings.
26. Patienten, die Tranexamsäure innerhalb von 7 Tagen vor dem Screening einnahmen.

Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 74 Patienten gescreent, von denen 15 Patienten die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllten und ein Patient gemäß der Entscheidung des behandelnden Arztes als nicht für die Studienteilname geeignet erachtet wurde. Es wurden 58 Patienten in die Studie ALXN1210-aHUS-311 eingeschlossen und mit Ravulizumab behandelt. 49 Patienten schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode ab und 47 Patienten wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Rahmen der Extensionsperiode weiterbehandelt (siehe Abbildung 4-8).

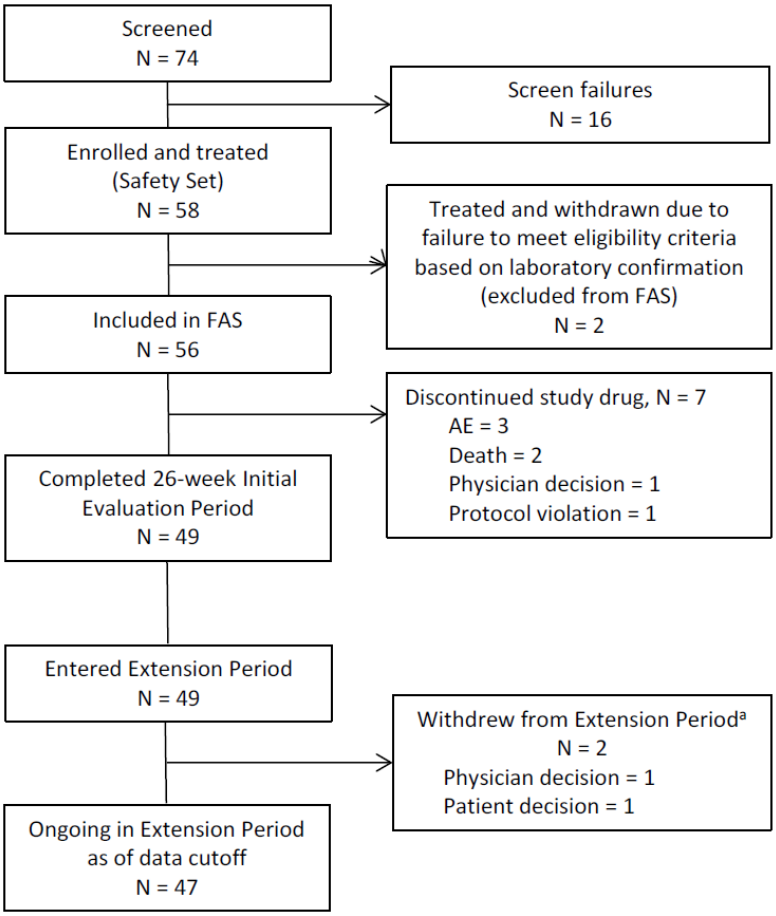


Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie ALXN1210-aHUS-311

Wie im Protokoll a priori spezifiziert, wurden Patienten auch nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen, wenn die Screening-Daten des jeweiligen Patienten im Hinblick auf Serum-Kreatinin, ADAMTS13-Aktivität und/oder das Testergebnis der Stuhlprobe auf Shiga-Toxin die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Dies war z.B. der Fall, wenn die zunächst von einem lokalen Labor analysierten Daten im Rahmen einer anschließenden Überprüfung durch ein Zentrallabor die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllten. So wurde nach der ersten Dosis Ravulizumab bei zwei Patienten (0563-601 und 0044-606) ein positiver Befund für Shiga-Toxin in der Stuhlprobe festgestellt. Patientin 0563-601 hatte bereits zu Studienbeginn vor Beginn der Ravulizumab-Behandlung eine zerebrale arterielle Thrombose und verstarb an Tag 16 (11 Tage nach Behandlungsabbruch).

Außerdem brachen 7 weitere Patienten die Studie während der initialen Evaluationsperiode ab (siehe Abbildung 4-8). Die Gründe dafür waren die Entscheidung des Arztes (1 Patientin), wesentliche Protokollabweichung (1 Patient), Tod (2 Patienten) und unerwünschte Ereignisse (3 Patienten). 2 Patienten brachen die Behandlung nach Entscheidung des Arztes ab, verblieben aber für die weitere Beobachtung in der Studie.

Interventionen

Ravulizumab-Behandlung

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden mit Ravulizumab gemäß Produktinformation in körpergewichtsabhängiger Dosierung behandelt (1) (siehe Tabelle 4-49). In der initialen Evaluationsperiode erhielten die Patienten an Tag 1 zunächst die Initialdosis. An Tag 15 sowie nachfolgend alle 8 Wochen erhielten die Patienten jeweils eine Erhaltungsdosis Ravulizumab. Nach der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode können die Patienten im Rahmen der Extensionsperiode weiterhin Ravulizumab in der Erhaltungsdosis bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder maximal 2 Jahre erhalten.

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-59: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Patienten mit Begleitmedikation	58 (100,0)
Dihydropyridin-Derivate	50 (86,2)
Anilide	45 (77,6)
Meningokokken-Impfstoffe	40 (69,0)
Sulfonamide, rein	40 (69,0)
Fluorchinolone	37 (63,8)
Protonenpumpenhemmer	35 (60,3)
Heparingruppe	31 (53,4)
Andere Antianämika	31 (53,4)
Alpha-Adrenozeptorantagonisten	29 (50,0)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Glucocorticoide	28 (48,3)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	26 (44,8)
Folsäure und Derivate	23 (39,7)
ACE-Hemmer, rein	23 (39,7)
Elektrolytlösungen	21 (36,2)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	20 (34,5)
Osmotisch wirkende Laxanzien	20 (34,5)
Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie	19 (32,8)
Beta-Lactamase-sensitive Penicilline	18 (31,0)
Calcium	18 (31,0)
Histamin-H2-Rezeptorantagonisten	18 (31,0)
Vitamin D und Analoga	18 (31,0)
Prokinetika	17 (29,3)
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, rein	16 (27,6)
Alpha- und Beta-Adrenozeptorantagonisten	15 (25,9)
Kalium	15 (25,9)
Benzodiazepin-Derivate	14 (24,1)
Hydrazinophthalazin-Derivate	14 (24,1)
Cephalosporine der 3. Generation	14 (24,1)
Carbapeneme	13 (22,4)
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate	13 (22,4)
Eisen, parenterale Zubereitungen	12 (20,7)
Serotonin-5HT3-Rezeptorantagonisten	12 (20,7)
Antacida mit Natriumbicarbonat	11 (19,0)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	11 (19,0)
Pneumokokken-Impfstoffe	11 (19,0)
Imidazolinrezeptoragonisten	10 (17,2)
Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	10 (17,2)
Natürliche Opium-Alkaloide	10 (17,2)
Opioidanästhetika	10 (17,2)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	10 (17,2)
Lösungen zur parenteralen Ernährung	10 (17,2)
Blutersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen	9 (15,5)
Kontaktlaxanzien	9 (15,5)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Glycopeptid-Antibiotika	9 (15,5)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	9 (15,5)
Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend	9 (15,5)
Andere Antiemetika	9 (15,5)
Andere Allgemeinanästhetika	9 (15,5)
Andere Opioide	9 (15,5)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	9 (15,5)
Mukolytika	8 (13,8)
Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase	8 (13,8)
Andere Antibiotika	8 (13,8)
Pyrazolone	8 (13,8)
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten	8 (13,8)
Selektive Immunsuppressiva	8 (13,8)
Substituierte Alkylamine	8 (13,8)
Adrenerge und dopaminerge Mittel	7 (12,1)
Amide	7 (12,1)
Antibiotika	7 (12,1)
Mittel gegen Obstipation	7 (12,1)
Imidazol-Derivate	7 (12,1)
Influenza-Impfstoffe	7 (12,1)
Makrolide	7 (12,1)
Gestagene	7 (12,1)
Thiazide, rein	7 (12,1)
Aminosäuren	6 (10,3)
Antiinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung	6 (10,3)
Motilitätshemmer	6 (10,3)
Benzodiazepin-verwandte Mittel	6 (10,3)
Butyrophenon-Derivate	6 (10,3)
Organische Nitrate	6 (10,3)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	6 (10,3)
Piperazin-Derivate	6 (10,3)
Urikostatika	6 (10,3)
Propionsäure-Derivate	6 (10,3)
Aminoalkylether	5 (8,6)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Kombinationen und Komplexe von Aluminium-, Calcium- und Magnesium-haltigen Verbindungen	5 (8,6)
Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)	5 (8,6)
Enzyme	5 (8,6)
Cephalosporine der 1. Generation	5 (8,6)
Cephalosporine der 4. Generation	5 (8,6)
Haemophilus influenzae B-Impfstoffe	5 (8,6)
Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend	5 (8,6)
Lebertherapie	5 (8,6)
Magnesium	5 (8,6)
Methyldopa	5 (8,6)
Andere Antibiotika zur topischen Anwendung	5 (8,6)
Andere Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	5 (8,6)
Andere Emollientia und Hautschutzmittel	5 (8,6)
Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen	5 (8,6)
Cephalosporine der 2. Generation	5 (8,6)
Tetracycline	5 (8,6)
Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	5 (8,6)
Anticholinergika	4 (6,9)
Benzothiazepin-Derivate	4 (6,9)
Calcineurin-Inhibitoren	4 (6,9)
Hepatitis-Impfstoffe	4 (6,9)
Neuraminidasehemmer	4 (6,9)
Opioide in Kombination mit nichtopioiden Analgetika	4 (6,9)
Opium-Derivate und Expektoranzien	4 (6,9)
Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung	4 (6,9)
Andere Analgetika und Antipyretika	4 (6,9)
Andere Nebenschilddrüsenhormonantagonisten	4 (6,9)
Andere Antidepressiva	4 (6,9)
Andere Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	4 (6,9)
Andere Hypnotika und Sedativa	4 (6,9)
Andere quartäre Ammonium-Verbindungen	4 (6,9)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	4 (6,9)
Phenylpiperidin-Derivate	4 (6,9)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Schilddrüsenhormone	4 (6,9)
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	4 (6,9)
Vitamin-B-12 (Cyanocolabin und Analoga)	4 (6,9)
Aldosteronantagonisten	3 (5,2)
Lokalanästhetika	3 (5,2)
Antidote	3 (5,2)
Antihistaminika zur topischen Anwendung	3 (5,2)
Nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung	3 (5,2)
Antivertiginosa	3 (5,2)
Belladonna-Alkaloide, halbsynthetisch, quartäre Ammonium-Verbindungen	3 (5,2)
Beta-Lactam Antibiotika, Penicilline	3 (5,2)
Gallensäure und Derivate	3 (5,2)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln	3 (5,2)
Kohle-haltige Zubereitungen	3 (5,2)
Corticosteroide	3 (5,2)
Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine	3 (5,2)
Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren	3 (5,2)
Diphenylmethan-Derivate	3 (5,2)
Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit	3 (5,2)
Hydantoin-Derivate	3 (5,2)
Imidazol- und Triazol-Derivate	3 (5,2)
Opium-Alkaloide und Derivate	3 (5,2)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	3 (5,2)
Andere intestinale Antiinfektiva	3 (5,2)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	3 (5,2)
Andere Vitaminpräparate, rein	3 (5,2)
Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate	3 (5,2)
Vaseline und Fett-haltige Mittel	3 (5,2)
Gleitmittel, Emollientia	3 (5,2)
Sympathomimetika	3 (5,2)
Triazol-Derivate	3 (5,2)
Vitamin K	3 (5,2)
Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika inkl. Dreifachkombinationen mit Corticosteroiden	2 (3,4)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Calciumkanalblocker	2 (3,4)
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika	2 (3,4)
Mikrobielle Antidiarrhoika	2 (3,4)
Antiinfektiva zur Behandlung der Akne	2 (3,4)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	2 (3,4)
Antivirale Mittel	2 (3,4)
Beta-Blocker	2 (3,4)
Biguanide und Amidine	2 (3,4)
Harnstoff-haltige Mittel	2 (3,4)
Koloniestimulierende Faktoren	2 (3,4)
Corticosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)	2 (3,4)
Corticosteroide, rein	2 (3,4)
Diphenylpropylamin-Derivate	2 (3,4)
Enzym-haltige Zubereitungen	2 (3,4)
Fette/Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen	2 (3,4)
Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend	2 (3,4)
Medizinische Verbände mit Antiinfektiva	2 (3,4)
Morphinan-Derivate	2 (3,4)
Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein	2 (3,4)
Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	2 (3,4)
Andere Aminoglykoside	2 (3,4)
Andere Antipsychotika	2 (3,4)
Andere Immunsuppressiva	2 (3,4)
Filmbildner	2 (3,4)
Andere Urologika	2 (3,4)
Phenothiazin-Derivate	2 (3,4)
Prolactinhemmer	2 (3,4)
Proteinasehemmer	2 (3,4)
Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne	2 (3,4)
Selektive Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten	2 (3,4)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	2 (3,4)
Osmodiuretika	2 (3,4)
Synthetische Anticholinergika, quartäre Ammonium-	2 (3,4)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Verbindungen	
Tonika	2 (3,4)
Vasopressin und Analoga	2 (3,4)
Vitamin B1, rein	2 (3,4)
Vitamin-K-Antagonisten	2 (3,4)
Vitamine	2 (3,4)
ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker	1 (1,7)
ACE-Hemmer und Diuretika	1 (1,7)
ACTH	1 (1,7)
Adrenerge in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Medikamenten, ausgeschlossen Anticholinergika	1 (1,7)
Aluminium-haltige Verbindungen	1 (1,7)
Aminosäuren und Derivate	1 (1,7)
Allgemeinanästhetika	1 (1,7)
Antacida	1 (1,7)
Antacida mit Karminativa	1 (1,7)
Antacida, andere Kombinationen	1 (1,7)
Antiarrhythmika, Klasse Ib	1 (1,7)
Antiarrhythmika, Klasse III	1 (1,7)
Cholinesterasehemmer	1 (1,7)
Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	1 (1,7)
Antiinfektiva	1 (1,7)
Nichtsteroidale Antiphlogistika	1 (1,7)
Antineovaskuläre Mittel	1 (1,7)
Antiseptika	1 (1,7)
Beta-Blocker, nicht selektiv	1 (1,7)
Beta-Lactamase-resistente Penicilline	1 (1,7)
Bisphosphonate	1 (1,7)
Bluttransfusionen, Hilfsstoffe	1 (1,7)
Calcium-haltige Verbindungen	1 (1,7)
Cholin-Derivate	1 (1,7)
Cholinester	1 (1,7)
Kombinationen von Antibiotika	1 (1,7)
Kombinationen von Vitaminen	1 (1,7)
Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	1 (1,7)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Corticosteroide, mittelstark wirksam, Kombination mit Antibiotika	1 (1,7)
Corticosteroide, sehr stark wirksam (Gruppe IV)	1 (1,7)
Corticosteroide, schwach wirksam, Kombination mit Antibiotika	1 (1,7)
Corticosteroide, schwach wirksam, Kombination mit Antiseptika	1 (1,7)
Coxibe	1 (1,7)
Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika	1 (1,7)
Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren	1 (1,7)
Dopaminrezeptoragonisten	1 (1,7)
Mittel gegen Obstipation	1 (1,7)
Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz	1 (1,7)
Fettsäure-Derivate	1 (1,7)
Halogenierte Kohlenwasserstoffe	1 (1,7)
Hämofiltrate	1 (1,7)
Heparine oder Heparinoide zur topischen Anwendung	1 (1,7)
Pflanzliche Karminativa	1 (1,7)
Pflanzliche Diaphoretika und andere pflanzliche Husten- und Erkältungspräparate	1 (1,7)
Pflanzliche Expektoranzien	1 (1,7)
Pflanzliche urinale Antiseptika und Antiinfektiva	1 (1,7)
HMG-CoA-Reduktasehemmer, andere Kombinationen	1 (1,7)
Hormonelle Kontrazeptiva zu systemischen Anwendung	1 (1,7)
Hypnotika und Sedativa	1 (1,7)
Immunoglobuline	1 (1,7)
Immunoglobuline, normal human	1 (1,7)
Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend	1 (1,7)
Interleukin-Inhibitoren	1 (1,7)
Intrauterine Kontrazeptiva	1 (1,7)
Iod-haltige Mittel	1 (1,7)
Iod Therapie	1 (1,7)
Eisen dreiwertig, orale Zubereitungen	1 (1,7)
Isotone Lösungen	1 (1,7)
Melatoninrezeptoragonisten	1 (1,7)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Nicotinsäure und Derivate	1 (1,7)
Nitrofuran-Derivate	1 (1,7)
Nitroimidazol-Derivate	1 (1,7)
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	1 (1,7)
Oripavin-Derivate	1 (1,7)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung	1 (1,7)
Andere Antiallergika	1 (1,7)
Andere Antidiarrhoika	1 (1,7)
Andere Antimykotika zur topischen Anwendung	1 (1,7)
Andere Antiinfektiva	1 (1,7)
Andere Antiinfektiva und Antiseptika	1 (1,7)
Andere nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	1 (1,7)
Andere Migränemittel	1 (1,7)
Andere Antiseptika und Desinfektionsmittel	1 (1,7)
Andere Herzmittel	1 (1,7)
Andere Chemotherapeutika	1 (1,7)
Andere Kombinationen von Nährstoffen	1 (1,7)
Andere Antitussiva	1 (1,7)
Andere Mittel gegen Obstipation	1 (1,7)
Andere nichttherapeutische Hilfsmittel	1 (1,7)
Andere Nährstoffe	1 (1,7)
Andere Parasympathomimetika	1 (1,7)
Andere Produkte für das respiratorische System	1 (1,7)
Oxazol-, Thiazin- und Triazin-Derivate	1 (1,7)
Parasympathomimetika	1 (1,7)
Polymyxine	1 (1,7)
Pregnadien-Derivate	1 (1,7)
Präparate für die Erhöhung der Harnsäure-Exkretion	1 (1,7)
Präparate ohne Einfluss auf den Harnsäurestoffwechsel	1 (1,7)
Prostaglandine	1 (1,7)
Protektiva gegen UV-Strahlung zur topischen Anwendung	1 (1,7)
Pyrimidine-Derivate	1 (1,7)
Chinin und Derivate	1 (1,7)
Renin-Inhibitoren	1 (1,7)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 58), n (%)
Salzlösungen	1 (1,7)
Stomatologika	1 (1,7)
Sulfonamide	1 (1,7)
Sulfonylharnstoffe	1 (1,7)
Sympathomimetika in der Glaukomtherapie	1 (1,7)
Sympathomimetika, rein	1 (1,7)
Tetanus-Impfstoffe	1 (1,7)
Tetracyclin und Derivate	1 (1,7)
Trimethoprim und Derivate	1 (1,7)
Varicella Zoster Impfstoffe	1 (1,7)
Vasopressinantagonisten	1 (1,7)
Vitamin B-Komplex, andere Kombinationen	1 (1,7)
Vitamin B-Komplex, rein	1 (1,7)
Vitamine mit Mineralstoffen	1 (1,7)
Wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel	1 (1,7)
Nicht codiert	9 (15,5)

Alle Patienten erhielten während der Studie mindestens eine Form der Begleitmedikation (siehe Tabelle 4-59). Die am häufigsten eingesetzten Medikamentengruppen waren dabei Dihydropyridin-Derivate (50/58 Patienten, 86,2 %), Anilide (45/58 Patienten, 77,6 %), Meningokokken-Impfstoffe (40/58 Patienten, 69,0 %), reine Sulfonamide (40/58 Patienten, 69,0 %), Fluorchinolone (37/58 Patienten, 63,8 %), Protonenpumpenhemmer (35/58 Patienten, 60,3 %), Heparingruppe (31/58 Patienten, 53,4 %), andere Antianämika (31/58 Patienten, 53,4 %), Alpha-Adrenozeptorantagonisten (29/58 Patienten, 50,0 %), Glucocorticoide (28/58 Patienten, 48,3 %), selektive Beta-Adrenozeptorantagonisten (26/58 Patienten, 44,8 %), Folsäure und Derivate (23/58 Patienten, 39,7 %), reine ACE-Hemmer (21/58 Patienten, 36,2 %), Elektrolytlösungen (21/58 Patienten, 36,2 %), Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren (20/58 Patienten, 34,5 %), osmotisch wirkende Laxanzien (20/58 Patienten, 34,5 %), Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (19/58 Patienten, 32,8 %), Beta-Lactamase-sensitive Penicilline (18/58 Patienten, 31,0 %), Calcium (18/58 Patienten, 31,0 %), Histamin-H2-Rezeptorantagonisten (18/58 Patienten, 31,0 %), Vitamin D und Analoga (18/58 Patienten, 31,0 %), Prokinetika (17/58 Patienten, 29,3 %), reine Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (16/58 Patienten, 27,6 %), Alpha- und Beta-Adrenozeptorantagonisten (15/58 Patienten, 25,9 %), Kalium (15/58 Patienten, 25,9 %), Benzodiazepin-Derivate (14/58 Patienten, 24,1 %), Hydrazinophthalazin-Derivate (14/58 Patienten, 24,1 %), Cephalosporine der 3. Generation (14/58 Patienten, 24,1 %), Carbapeneme (13/58 Patienten, 22,4 %), Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate (13/58 Patienten, 22,4 %), parenterale

Eisenzubereitungen (12/58 Patienten, 20,7 %) und Serotonin-5HT3-Rezeptorantagonisten (12/58 Patienten, 20,7 %). Außerdem erhielten 9/58 Patienten (16,1 %) während der initialen Evaluationsperiode begleitend Steroide. All diese Patienten hatten bereits vor der ersten Dosis der Studienmedikation und vor der definitiven aHUS-Diagnose Steroide erhalten. Mit Ausnahme von 2 Patienten (0255-601 und 0255-602) erhielten während der Studie alle Patienten eine ausschleichende Dosierung der Steroide.

Tabelle 4-60: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set)

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**Patienten mit begleitender Therapie (N = 58), n (%)**
Patienten mit begleitender nicht-pharmakologischer Therapie	52 (89,7)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	47 (81,0)
Erythrozyten-Transfusion	16 (27,6)
Zentralvenenkatheter	12 (20,7)
Katheterplatzierung	10 (17,2)
Transfusion	10 (17,2)
Katheterentfernung	5 (8,6)
Endotracheale Intubation	4 (6,9)
Mechanische Beatmung	4 (6,9)
Blasen-Katheterisierung	3 (5,2)
Kühltherapie	3 (5,2)
Dialyse-Gerät-Einführung	3 (5,2)
Sauerstoff-Therapie	3 (5,2)
Angioplastie	2 (3,4)
Arteriovenöse Shunt-Operation	2 (3,4)
Zentralvenenkatheter-Entfernung	2 (3,4)
Anwendung von Kompressionsbekleidung	2 (3,4)
Kondom	2 (3,4)
Hämatomausräumung	2 (3,4)
Physiotherapie	2 (3,4)
Plasmapherese	2 (3,4)
Thrombozyten-Transfusion	2 (3,4)
Psychotherapie	2 (3,4)
Therapeutische Embolisation	2 (3,4)
Akupunktur	1 (1,7)
Arterielle Katheterisierung	1 (1,7)
Arteriovenöse Fisteloperation	1 (1,7)

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**Patienten mit begleitender Therapie (N = 58), n (%)**
Balneotherapie	1 (1,7)
Blasenkatheter-Entfernung	1 (1,7)
Blasenkatheter-Austausch	1 (1,7)
Kaiserschnitt	1 (1,7)
Zervikale Konisation	1 (1,7)
Kontinuierliche Hämodiafiltration	1 (1,7)
Kontrazeption	1 (1,7)
Kontrazeptives Diaphragma	1 (1,7)
Debridement	1 (1,7)
Zahnreinigung	1 (1,7)
Drainage einbringen	1 (1,7)
Flüssigkeitsersatz	1 (1,7)
Wärmetherapie	1 (1,7)
Leistenbruch Behebung	1 (1,7)
Injektion	1 (1,7)
Intrauterines Verhütungsmittel	1 (1,7)
Laparotomie	1 (1,7)
Medizinische Diät	1 (1,7)
Ergotherapie	1 (1,7)
Renale Zysten-Aspiration	1 (1,7)
Beruhigungstherapie	1 (1,7)
Fachliche Beratung	1 (1,7)
Stent einbringen	1 (1,7)
Stent entfernen	1 (1,7)
Wundnaht	1 (1,7)
Zahnextraktion	1 (1,7)
Vitrektomie	1 (1,7)
Wundbehandlung	1 (1,7)
Untersuchungen	45 (77,6)
Röntgenaufnahme der Brust	17 (29,3)
Echokardiogramm	16 (27,6)
Elektrokardiogramm	11 (19,0)
Nierenbiopsie	10 (17,2)
Kernspintomographie Gehirn	10 (17,2)
Ultraschall Abdomen	9 (15,5)

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**Patienten mit begleitender Therapie (N = 58), n (%)**
Ultraschall-Untersuchung	9 (15,5)
Doppler-Ultraschall	8 (13,8)
Computertomographie des Kopfes	6 (10,3)
Elektroenzephalogramm	6 (10,3)
Ultraschall der Niere	6 (10,3)
Computertomographie des Abdomens	5 (8,6)
Röntgenaufnahme des Abdomens	3 (5,2)
Knochenmarkbiopsie	3 (5,2)
Blut-Kultur	3 (5,2)
Bronchoskopie	3 (5,2)
Computertomographie	3 (5,2)
Angiogramm	2 (3,4)
Aspiration der Pleurahöhle	2 (3,4)
Koloskopie	2 (3,4)
Computertomographie des Thorax	2 (3,4)
Urinkultur	2 (3,4)
Fundoskopie	2 (3,4)
Kernspintomographie	2 (3,4)
Kernspintomographie des Herzen	2 (3,4)
Ultraschall Brust	2 (3,4)
Röntgen	2 (3,4)
Zerebrales Angiogramm	1 (1,7)
Pulmonales Angiogramm	1 (1,7)
Angioskopie	1 (1,7)
Knochenmark-Aspiration	1 (1,7)
Audiogramm	1 (1,7)
Bakterien-Test	1 (1,7)
Darmbiopsie	1 (1,7)
Leberbiopsie	1 (1,7)
Hautbiopsie	1 (1,7)
Blutdruckmessung	1 (1,7)
Knochenuntersuchung	1 (1,7)
Kardiale elektrophysiologische Studie	1 (1,7)
Kardialer Stresstest	1 (1,7)
Kernspintomographie vom Darm	1 (1,7)

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**Patienten mit begleitender Therapie (N = 58), n (%)**
Kultur	1 (1,7)
Stuhl-Kultur	1 (1,7)
Zystoskopie	1 (1,7)
Elektromyogramm	1 (1,7)
Endoskopie vom oberen gastrointestinalen Trakt	1 (1,7)
Fistulogramm	1 (1,7)
Gynäkologische Untersuchung	1 (1,7)
Entzündungsuntersuchung	1 (1,7)
Nasenendoskopie	1 (1,7)
Nervenleitung-Untersuchung	1 (1,7)
Neurologische Untersuchung	1 (1,7)
Abdominelle Kernspintomographie	1 (1,7)
Ophthalmische Untersuchung	1 (1,7)
Ophthalmologische Untersuchung	1 (1,7)
Positronen-Emissions-Tomographie	1 (1,7)
Retrograde Pyelographie	1 (1,7)
Radioisotopen-Untersuchung	1 (1,7)
Verringerte Zellzahl Erythrozyten	1 (1,7)
Erythrozyten-Untersuchung	1 (1,7)
Renale Untersuchung	1 (1,7)
Röntgenaufnahme vom Schädel	1 (1,7)
Röntgenaufnahme vom Rückenmark	1 (1,7)
Stuhluntersuchung	1 (1,7)
Ultraschall des Beckens	1 (1,7)
Ultraschalluntersuchung Vagina	1 (1,7)
Ultraschall des Uterus	1 (1,7)
Ureteroskopie	1 (1,7)
Röntgenaufnahme vom Harnsystem	1 (1,7)
Ventilation/Perfusion Untersuchung	1 (1,7)
Gleichgewicht-Funktionstest	1 (1,7)
Sehfeld-Test	1 (1,7)
Röntgenaufnahme der Zähne	1 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,7)
Beeinträchtigte Heilung	1 (1,7)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Patienten mit begleitender Therapie (N = 58), n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,7)
Fistel	1 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,7)
Nephrolithiasis	1 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,7)
Pleuraerguss	1 (1,7)
Gefäßerkrankungen	1 (1,7)
Arteriovenöse Fistel	1 (1,7)

Während der Studie erhielten 52/58 Patienten (89,7 %) nicht-pharmakologische begleitende Therapien (siehe Tabelle 4-60). Insgesamt erhielten 16/58 Patienten (27,6 %) Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und 2/58 Patienten (3,4 %) erhielten Thrombozytentransfusionen. Bei 2/58 Patienten (3,4 %) wurde während der Studie ein Plasmaaustausch bzw. eine Plasmainfusion durchgeführt, was gemäß Protokoll unzulässig war. Aus diesem Grund wurden diese beiden Patienten von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden bei den in der Studie ALXN1210-aHUS-311 behandelten Patienten neben der Behandlung mit Ravulizumab alle von europäischen klinischen Experten empfohlenen supportiven Maßnahmen durchgeführt (4, 8, 22). Darunter zählen insbesondere Antibiotikaprophylaxe, die Gabe von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Bluthochdruck sowie Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Thrombozyten zur Behandlung der Anämie bzw. Thrombozytopenie. Außerdem wurden 33/58 Patienten (56,9 %) begleitend mit Dialyse behandelt, wobei bei 31/58 Patienten (53,4 %) das Nierenversagen in Zusammenhang mit aHUS aufgetreten war.

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Patient wurde am 18. März 2017 mit der Studienmedikation behandelt. Die letzte Visite innerhalb der initialen Evaluationsperiode fand am 16. November 2018 statt. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes hatte noch kein Patient die Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 abgeschlossen.

Laut Protokoll war der aktuell vorliegende Interimsbericht auf Basis der Daten zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode a priori geplant. Im Interimsbericht sind auch die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts verfügbaren Daten der Extensionsperiode dargestellt. Der finale Studienbericht wird auf Basis der Daten zum Ende der Extensionsperiode erfolgen, liegt jedoch noch nicht vor.

Analysepopulationen

Das **Full Analysis Set (FA-Set)** basierte auf einem modifizierten ITT-Ansatz, bei dem die Bestätigung der Eignung der Patienten für die Studienteilnahme nach dem Erhalt der Studienmedikation erfolgen kann. Dies betrifft insbesondere das Einschlusskriterium 2c (muss durch ein Zentrallabor bestätigt werden) sowie die Ausschlusskriterien 1 und 2 (kann jeweils durch ein zentrales oder lokales Labor bestätigt werden). Auf dieser Basis sind im FA-Set alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Ravulizumab erhielten, mindestens eine Post-Baseline-Messung zur Wirksamkeit durchliefen sowie das Einschlusskriterium 2c erfüllten und die Ausschlusskriterien 1 und 2 nicht erfüllten.

Das **Per Protocol Set (PP-Set)** beinhaltet alle Patienten des FA-Sets, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt aller (100 %) geplanten Infusionen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode,
- Keine Einnahme von unzulässigen Medikamenten sowie keine Anwendung unzulässiger therapeutischer Prozeduren,
- Erfüllen der Einschlusskriterien 2 und 8,
- Nichterfüllen der Ausschlusskriterien 3, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22 oder 26.

Das **Safety Set** beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Das **PK/PD-Set** beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und von denen auswertbare PK- und PD-Daten vorlagen.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht zu demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-50 dargestellt. Im FA-Set waren 19 Patienten (33,9 %) und 37 Patientinnen (66,1 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Ravulizumab-Infusion betrug 42,2 Jahre (SD = 15,0, Median = 40,1). Die Mehrzahl der Patienten (29/56 Patienten, 51,8 %) war weiß. 15/56 Patienten (26,8 %) waren asiatisch, davon waren 3 Patienten japanischer Abstammung. Das durchschnittliche Gewicht zum Zeitpunkt der ersten Ravulizumab-Infusion lag bei 72,9 kg (SD = 17,6 kg, Median = 67,7 kg) und die durchschnittliche Körpergröße betrug 166,1 cm (SD = 9,2 cm, Median = 164,5 cm).

Krankheitscharakteristika

Eine Übersicht zu krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-51 dargestellt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten aHUS-Symptome betrug im FA-Set 41,5 Jahre (SD = 15,8, Median = 40,1).

Die Mehrzahl der Patienten (39/56 Patienten, 72,2 %) wies zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR auf, was einem schweren akuten Nierenversagen entspricht. 9/56 Patienten (16,7 %) wiesen eine dem CKD-Stadium 4 entsprechende eGFR auf, was für eine hochgradige Niereninsuffizienz spricht. Bei 2/56 Patienten (3,7 %) lagen zur Baseline eGFR-Werte entsprechend dem CKD-Stadium 3b und somit eine moderat bis hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion vor. Ein Patient (1,9 %) wies zur Baseline mit eGFR-Werten entsprechend dem CKD-Stadium 3a eine mild bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion auf. Bei 3/56 Patienten (5,6 %) lag zur Baseline eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR und somit eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion vor. Keiner der Patienten wies zur Baseline eine normale Nierenfunktion (CKD-Stadium 1) auf. Die durchschnittliche eGFR betrug zur Baseline 15,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 14,8, Median = 10,0) und lag damit deutlich unter der LLN von 60 mL/min/1,73 m^2. 8/56 Patienten (14,3 %) hatten sich vor Studienbeginn einer Nierentransplantation unterzogen. 29/56 Patienten (51,8 %) waren innerhalb von 5 Tagen vor Beginn der Ravulizumab-Behandlung dialysepflichtig.

30/56 Patienten (53,6 %) erfüllten an Tag 1 die Kriterien für das Vorliegen einer TMA. Dabei betrug die mittlere Thrombozytenzahl 118,5 10^9/L (SD = 86,4, Median = 95,3) und lag somit unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) von 130 10^9/L. Die LDH-Konzentration lag mit durchschnittlich 702,4 U/L (SD = 558,0, Median = 508,0) deutlich über der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) von 246 U/L. Der Hämoglobinspiegel der Patienten betrug im Mittel 86,3 g/L (SD = 14,9, Median = 85,0) und war damit niedriger als die LLN von 115 g/L.

52/56 Patienten (92,9 %) zeigten vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab extrarenale Anzeichen und Symptome von aHUS. Dabei waren 39/56 Patienten (69,6 %) von kardiovaskulären Symptomen, insbesondere von Hypertonie (34/56 Patienten, 60,7 %) betroffen. Pulmonale Anzeichen der Erkrankung lagen bei 25/56 Patienten (44,6 %) vor. Hier zeigte sich insbesondere Kurzatmigkeit (13/56 Patienten, 23,2 %). Das zentrale Nervensystem war bei 29/56 Patienten (51,8 %) insbesondere in Form von Kopfschmerzen (17/56 Patienten, 30,4 %) betroffen. 35/56 Patienten (62,5 %) wiesen gastrointestinale Krankheitszeichen auf. Dabei wurde am häufigsten von Übelkeit berichtet (21/56 Patienten, 37,5 %). Anzeichen und Symptome der Haut und der Skelettmuskulatur zeigten sich bei 17/56 Patienten (30,4 %) bzw. 13/56 Patienten (23,2 %).

Fast alle Patienten wurden vor Beginn des Screenings stationär im Krankenhaus oder in der Notaufnahme behandelt (53/56 Patienten, 94,6 %), wobei bei über der Hälfte dieser Patienten (27/53 Patienten, 50,9 %) eine Behandlung auf der Intensivstation für durchschnittlich 10 Tage (SD = 10, Median = 7) notwendig war. Somit waren die in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten Patienten in der Gesamtschau der Symptomatik und Krankheitslast zu Studienbeginn schwerstkrank und bedurften einer intensiven Behandlung.

Behandlungscharakteristika

Eine Übersicht zur Anzahl der behandelten Patienten sowie zur Compliance und zu Behandlungs- und Studienabbrüchen und deren Begründung ist in Tabelle 4-52 zu finden. Alle 58 Patienten (Safety Set) erhielten während der initialen Evaluationsperiode alle

geplanten Infusionen. Auch die 9 Patienten, bei denen die Behandlung während der initialen Evaluationsperiode abgebrochen wurde, hatten bis zum Behandlungsabbruch alle geplanten Infusionen erhalten. Im Durchschnitt wurden die Patienten (Safety Set) 41,63 Wochen (SD = 22,63, Median = 37,50) behandelt.

Zwei Patienten erhielten jeweils eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation. Patientin 0448-601 erhielt an Tag 29 eine außerplanmäßige Dosis von 3.000 mg, die zuvor vom medizinischen Monitor genehmigt worden war. Der Prüfarzt und der Monitor hatten übereinstimmend entschieden, dass die Patientin aufgrund der progressiven TMA von einer zusätzlichen Dosis profitieren würde. Patientin 0845-602 erhielt an Tag 155 eine außerplanmäßige Dosis von 3.300 mg aufgrund der vom Prüfarzt als langsam eingeschätzten Besserung der Nierenfunktion.

Fünf Patienten erhielten aufgrund eines Fehlers des jeweiligen Studienzentrums nicht die geplante Dosis Ravulizumab. Dabei verwendete das jeweilige Studienzentrum bei 4 Patienten jeweils an einem Studientag (Patientin 0099-601: Tag 1, Patient 0136-602: Tag 71, Patientin 0427-601: Tag 15, Patientin 0587-601: Tag 239 (Extensionsperiode)) zur Bestimmung der Dosis fälschlicherweise das am Tag der Infusionsgabe gemessene Körpergewicht anstelle des zur vorherigen Visite gemessenen Körpergewichts. An Tag 407 (Extensionsperiode) wählte das Studienzentrum außerdem die falsche Gewichtsklasse, sodass Patient 0136-602 eine Dosis von 3.300 mg statt der geplanten 3.000 mg erhielt. Patientin 0736-601 erhielt aufgrund eines Fehlers des Studienzentrums an Tag 15 eine Dosis von 2.700 mg statt der geplanten Dosis von 3.300 mg.

Bei 8/58 Patienten wurde von Infusionsunterbrechungen aufgrund von technischen Problemen berichtet. In allen Fällen wurde die Infusion erneut begonnen und die Patienten erhielten schließlich die vorgesehene Dosis. Es gab keine Infusionsunterbrechungen aufgrund von UE.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, nachgewiesen durch die Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und eine Verbesserung des Serum-Kreatininwerts um ≥ 25 % im Vergleich zur Baseline. Die Patienten müssen alle Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tage) durchgeführt wurden, und bei allen zwischenzeitlich durchgeführten Begutachtungen, erfüllen
- Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen
- Vollständiges TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf
- Dialysepflicht

- Beobachteter Wert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und Veränderung zur Baseline
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD), bewertet anhand der eGFR an ausgewählten Tagen und als verbessert, stabil (keine Veränderung) oder verschlechtert im Vergleich zum Ausgangswert eingestuft
- Beobachteter Wert der hämatologischen Parameter (Thrombozyten, LDH) und Veränderung zur Baseline
- Fatigue, gemessen anhand des *Functional Assessment of Chronic Therapy* (FACIT) Fatigue Version 4 (Patienten ≥ 18 Jahre alt) und Pediatric FACIT Fatigue (Patienten < 18 Jahre alt)
- aHUS-Symptome, festgestellt anhand eines von den Patienten berichteten Fragebogens

Lebensqualität

- Veränderung zur Baseline für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens *EuroQol 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L) (alle Patienten)

Sicherheit

- Langzeitsicherheit und Verträglichkeit: körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramme (EKG), Laboruntersuchungen und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Ermittlung des Anteils an Patienten mit Antikörpern gegen die Studienmedikation (*antidrug antibodies*; ADA)

C10-004

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie C10-004 wurde in insgesamt 23 Zentren weltweit in 7 Ländern durchgeführt: Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien) und den USA (siehe Tabelle 4-48). Dabei wurden 33/41 Patienten (80,5 %) in Europa behandelt (Deutschland: 3 Patienten, Spanien: 4 Patienten, Belgien: 2 Patienten, Großbritannien: 2 Patienten, Italien: 4 Patienten, Frankreich: 18 Patienten).

Studienphasen

Die Studie C10-004 ist eine abgeschlossene, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 2 zur Evaluation der Wirksamkeit von Eculizumab. Die Studie besteht aus einer bis zu 7 Tage dauernden Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, einer bis zu 2 Jahre langen Extensionsperiode und einer Follow-up-Periode mit einer Nachbeobachtung von bis zu einem Jahr.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

1. Bereitschaft und Fähigkeit zur schriftlichen Einverständniserklärung.
2. Mindestalter von 18 Jahren.
3. Thrombozytenzahl während der Screeningphase muss unterhalb der unteren Normgrenze sein.
4. Anzeichen oder Symptome einer Hämolyse (d.h. LDH ≥ 1,5-fach ULN und Hämoglobin ≤ LLN) zu Beginn der aktuellen aHUS-Episode.
5. Serumkreatinin-Spiegel ≥ ULN während der Screening-Phase (Patienten, die eine Dialyse aufgrund einer akuten Niereninsuffizienz benötigen, sind ebenfalls zugelassen).
6. Patienten, die eine aHUS-Diagnose mit oder ohne identifizierter genetischer Abnormalität in Komplement-regulierenden Proteinen oder Anti-Komplementfaktor-Antikörper haben und bei denen bekannte Ätiologien des HUS, dargestellt in den Ausschlusskriterien, ausgeschlossen worden sind.
7. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der gesamten Studiendauer, inklusive der Follow-up-Periode, eine effektive, verlässliche und medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anwenden. Zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Untersuchung mussten Patientinnen zustimmen, adäquate Verhütungsmethoden bis zu fünf Monate nach dem Ende der Eculizumab-Behandlung anzuwenden.
8. Bereitschaft und Fähigkeit dem Ablauf der Studie zu befolgen.

Ausschlusskriterien

1. Bekannte familiäre Defizienz in ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) mit einer Aktivität < 5 %.
2. Typisches HUS (bekannte Shiga-Toxin +).
3. Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von fünf Jahren vor Beginn des Screenings.
4. Bekannte Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV).
5. Identifiziertes HUS im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahmen.
6. HUS im Zusammenhang mit einer Infektion.
7. HUS im Zusammenhang mit einer Knochenmarktransplantation.
8. HUS im Zusammenhang mit einer Vitamin B_{12}-Defizienz.
9. Bekannter systemischer Lupus Erythematodes (SLE) oder positive Antiphospholipid-Antikörper bzw. Antiphospholipid-Syndrom.
10. Chronische Dialyse (definiert als regelmäßige Dialyse als Nierenersatztherapie bei terminaler Nierenerkrankung (*end-stage renal disease*; ESRD)).
11. Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer Sepsis, die als positive Blutkultur innerhalb von 7 Tagen vor Beginn des Screenings definiert und unbehandelt mit Antibiotika, gegen die der Organismus sensitiv ist, war.
12. Vorhandensein oder Verdacht auf eine aktive und unbehandelte systemische bakterielle Infektion, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine genaue Diagnose von aHUS oder die Möglichkeit, das aHUS zu behandeln, verhindert.
13. Schwangerschaft oder Stillzeit.

14. Bestehende systemische Meningokokkenerkrankung.
15. Jeder medizinische oder psychologische Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors durch die Teilnahme an der Studie das Risiko des Patienten erhöht oder die Ergebnisse der Studie verfälscht.
16. Patienten, die chronisch intravenöses Immunglobulin (IVIg) innerhalb von 8 Wochen vor Beginn des Screenings erhalten haben, es sei denn, es handelt sich um eine nicht verwandte Erkrankung (z.B. Hypogammaglobinämie) oder Patienten mit einer chronischen Rituximabtherapie innerhalb von 12 Wochen vor Beginn des Screenings.
17. Patienten, die andere immunsuppressive Therapien wie Steroide, mTOR-Inhibitoren, Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus) erhalten, sind ausgeschlossen, außer:
    a. als Teil eines etablierten Antiabstoßungsregimes nach der Transplantation oder
    b. der Patient weist Antikörper gegen Komplementfaktoren auf, die eine immunsuppressive Therapie erfordern oder
    c. Steroide werden zur Therapie einer anderen Erkrankung als aHUS (z.B. Asthma) angewandt.
18. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von vier Wochen vor Screening und während der gesamten Studie.
19. Vorherige Verwendung von Eculizumab, Überempfindlichkeit gegenüber Eculizumab, murinen Proteinen oder einer der Hilfsstoffe.

Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 44 Patienten gescreent, von denen 3 Patienten nicht in die Studie aufgenommen wurden. Zwei Patienten entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie und ein Patient wurde erst nach Ende der Rekrutierung gescreent und daher ausgeschlossen. 38 (93 %) der Patienten schlossen die 26-wöchige initiale Evaluationsperiode und die Extensionsperiode der Studie C10-004 ab (siehe Abbildung 4-9). Drei Patienten brachen die Studie während der initialen Evaluationsperiode ab. Die jeweiligen Gründe dafür waren: ein schwerwiegendes UE (Meningokokken-Meningitis), fehlende Wirksamkeit nach Einschätzung des Prüfarztes und eine Schwangerschaft.

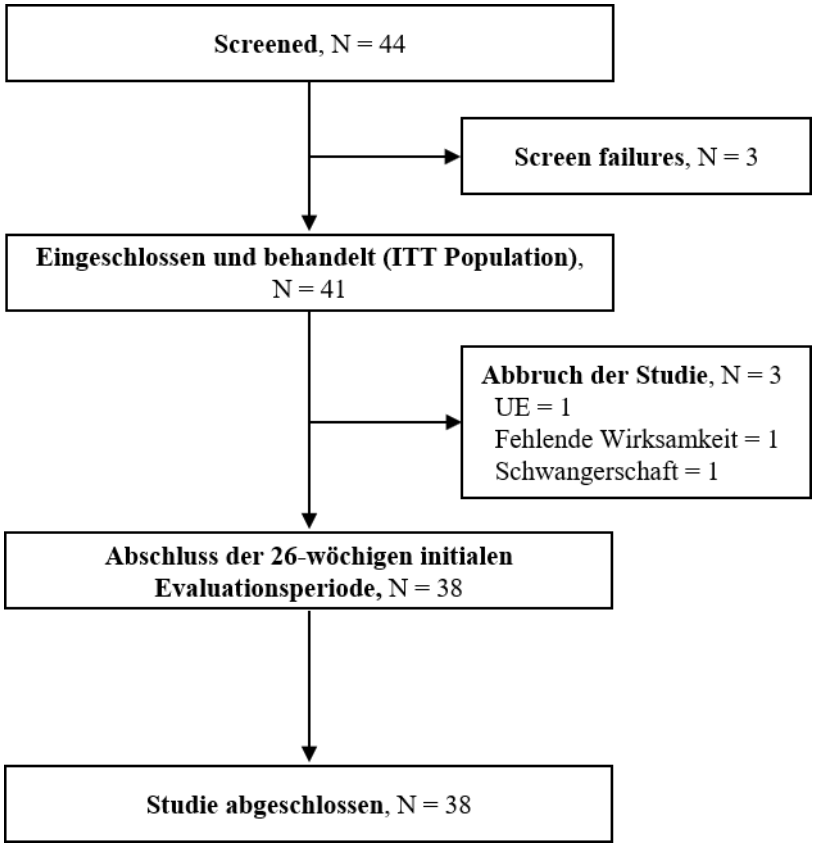


Abbildung 4-9: Patientenfluss in der Studie C10-004

Interventionen

Eculizumab-Behandlung

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden mit Eculizumab gemäß Produktinformation behandelt (18). In der Induktionsphase in den ersten vier Wochen erhielten die Patienten einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) 900 mg Eculizumab. In der Erhaltungsphase beginnend in Woche 5 erhielten die Patienten 1200 mg Eculizumab alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage). Wenn der Prüfarzt Plasmaaustausch oder gefrorenes Frischplasma verabreichte, mussten zusätzlich 600 mg Eculizumab als intravenöse Infusion verabreicht werden, entweder innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmaaustausch-Sitzung oder innerhalb von 60 Minuten vor je zwei Einheiten gefrorener Frischplasma-Infusion. Nach der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode konnten die Patienten im Rahmen der Extensionsperiode weiterhin Eculizumab in der Erhaltungsdosis bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder für maximal 2 Jahre erhalten (siehe Tabelle 4-49).

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-61: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie C10-004 (ITT-Population)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation (N = 41), n (%)
Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation	**41 (100,0)**
Alimentäres System und Stoffwechsel	39 (95,1)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	39 (95,1)
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	11 (26,8)
Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien	2 (4,9)
Blut und blutbildende Organe	38 (92,7)
Kardiovaskuläres System	41 (100,0)
Dermatika	7 (17,1)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	13 (31,7)
Muskel- und Skelettsystem	8 (19,5)
Nervensystem	34 (82,9)
Respirationstrakt	20 (48,8)
Sinnesorgane	4 (9,8)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	22 (53,7)
Nicht kodiert	29 (70,7)
Verschiedenes	17 (41,5)

Alle Patienten erhielten während der Studie mindestens eine Form der Begleitmedikation (siehe Tabelle 4-61). Die am häufigsten eingesetzten Medikamentengruppen waren dabei Antiinfektiva für den systemischen Gebrauch (95 %) inklusive Ciprofloxacin (27 %) und Phenoxymethylpenicillin (46 %), Medikamente für das alimentäre System und Stoffwechsel (95 %) inklusive Colecalciferol (24 %), Esomeprazol Magnesium (32%) und Omeprazol (29 %), Medikamente für Blut und blutbildende Organe (93 %) inklusive Darbepoetin alfa (59 %) und Heparin Calcium (17 %), Medikamente für das kardiovaskuläre System (100 %) inklusive Furosemid (76 %), Ramipril (46 %), Amlodipin (37 %), Urapidil (34 %), Amlodipin Besilat (27 %) und Irbesartan (24 %), Mittel für das Nervensystem (83 %) inklusive Paracetamol (59 %) und Alprazolam (17 %) sowie systemische Hormonpräparate (exklusive Sexualhormone und Insulin) (54 %) inklusive Prednison (27 %). Alle Patienten berichteten außerdem, dass sie bereits vor Studienbeginn Begleitmedikation erhalten hatten. Insgesamt erhielten 13/41 (32 %) Patienten während der Behandlungsphase eine Plasmatherapie.

Insgesamt wurden bei den in der Studie C10-004 behandelten Patienten neben der Behandlung mit Eculizumab alle von europäischen klinischen Experten empfohlenen supportiven Maßnahmen durchgeführt. Darunter zählen insbesondere Antibiotikaprophylaxe, die Gabe von ACE-Hemmern (z.B: Ramipril) oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (z.B. Irbesartan) zur Behandlung von Bluthochdruck. Außerdem wurden Patienten mit Nierenversagen begleitend mit Dialyse behandelt (19/41 Patienten, 46,3 %) (4, 8, 22).

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Patient wurde am 24. August 2010 mit der Studienmedikation behandelt. Die letzte Visite fand am 31. Oktober 2013 statt.

Laut Protokoll war der Interimsbericht auf Basis der Daten zum Ende der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode a priori geplant. Im Interimsbericht sind auch die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts verfügbaren Daten der Extensionsperiode dargestellt. Der vorliegende finale Studienbericht erfolgte auf Basis aller zum Ende der Extensionsperiode verfügbaren Daten.

Analysepopulationen

Die **Intention-to-treat-Population (ITT-Population)** ist definiert als alle Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hatten und mindestens eine Dosis Eculizumab erhielten.

Die **Per Protocol-Population (PP-Population)** beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Infusionen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode,
- Erfüllen aller Ein- und Ausschlusskriterien,
- Erhalt von zusätzlichen Dosen Eculizumab, wenn während der Eculizumab-Behandlung mit PE/PI behandelt wurde,
- Keine Einnahme von unzulässigen Medikamenten,
- Möglichkeit der Nachbeobachtung (kein *lost to follow-up*)

Die **Safety-Population** entspricht der ITT-Population.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht zu demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-50 dargestellt. In der ITT-Population waren 13 Patienten (32 %) und 28 Patientinnen (68 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Eculizumab-Infusion betrug 40,3 Jahre (SD = 15,3, Median = 35,0). Die Mehrzahl der Patienten (38/41 Patienten, 93 %) war weiß. 1/41 Patient (2,4 %) war asiatisch und 2/41 Patienten (4,9 %) waren schwarz oder afroamerikanisch. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Eculizumab-Infusion lag bei 69,2 kg (SD = 16,0 kg, Median = 70,7 kg) und die durchschnittliche Körpergröße betrug 168,4 cm (SD = 11,3 cm, Median = 165,0 cm).

Krankheitscharakteristika

Eine Übersicht zu krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-51 dargestellt. Die Mehrzahl der Patienten (27/41 Patienten, 65,9 %) wies zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen auf. 6/41 Patienten (14,6 %) wiesen eine dem CKD-Stadium 4 entsprechende eGFR auf, was

für eine hochgradige Niereninsuffizienz spricht. Bei 6/41 Patienten (14,6 %) lag zur Baseline eine dem CKD-Stadium 3b entsprechende eGFR und somit eine moderat bis hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion vor. 2/41 Patienten (4,9 %) wiesen zur Baseline mit eGFR-Werten entsprechend dem CKD-Stadium 3a eine mild bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion auf. Keiner der Patienten wies zur Baseline eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion (CKD-Stadium 2) oder normale Nierenfunktion (CKD-Stadium 1) auf. Die durchschnittliche eGFR betrug zur Baseline 17,3 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,1, Median = 10,0) und lag damit deutlich unterhalb der Schwelle von 60 mL/min/1,73 m^2, was den CKD-Stadien ≥ 3a (mindestens leichte bis moderate Einschränkung der Nierenfunktion) entspricht (4). 9/41 Patienten (22,0 %) hatten sich vor Studienbeginn einer Nierentransplantation unterzogen. 24/41 Patienten (58,5 %) waren innerhalb von 7 Tagen vor oder 14 Tage nach Beginn der Eculizumab-Behandlung dialysepflichtig.

Die mittlere Thrombozytenzahl betrug 119,1 10^9/L (SD = 66,1, Median = 125,0) und 27/41 Patienten (65,9 %) lagen unter der Normgrenze von 150 10^9/L Thrombozyten. Die LDH-Konzentration lag mit durchschnittlich 492,9 U/L (SD = 500,9, Median = 375,0) deutlich über der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) von 246 U/L. 32/41 Patienten (78,0 %) hatten dabei einen LDH-Wert > ULN. Der Hämoglobinspiegel der Patienten betrug im Mittel 88,5 g/L (SD = 16,8, Median = 87,0) und war damit niedriger als die LLN von 115 g/L.

Alle Patienten berichteten eine medizinische Vorgeschichte. Gefäßerkrankungen (76 %) betraf die größte Anzahl an Patienten. Dabei wurde Hypertonie (73 %) am häufigsten berichtet. Andere häufig berichtete medizinische Beschwerden waren Nierentransplantation (22 %), akutes Nierenversagen (17 %), chronische Niereninsuffizienz (15 %), Anämie (32 %), Thrombozytopenie (12 %) und TMA (7 %). Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden von 37 % der Patienten berichtet und umfassten meistens Harnwegsinfektionen (10 %).

Insgesamt zeigt sich, dass alle Patienten der Studie C10-004 zu Behandlungsbeginn deutliche Einschränkungen in der Nierenfunktion hatten und mehr als die Hälfte der Patienten (59 %) eine Dialyse benötigen. Ebenso zeugen die hämatologischen Parameter LDH und die Zahl der Thrombozyten von deutlichen Abweichungen von Normwerten und deuten auf einen kritischen Gesundheitszustand der Patienten hin. Gleichzeitig zeigt sich bei der Betrachtung der medizinischen Vorgeschichte, dass viele Patienten bereits in der Vergangenheit von Hypertonie, Anämie und Infektionen betroffen waren.

Behandlungscharakteristika

Eine Übersicht zur Anzahl der behandelten Patienten sowie zur Compliance und zu Behandlungs- und Studienabbrüchen und deren Begründung ist in Tabelle 4-52 zu finden. Die Patienten wurden durchschnittlich für 13,2 Monate (SD = 7,05, Median = 11,9) mit Eculizumab behandelt. Dabei erhielten sie in der initialen Evaluationsperiode durchschnittlich 15,5 Infusionen (SD = 1,3, Median = 16) und 17443,9 mg (SD = 1520,21 mg, Median = 18000,0 mg) Eculizumab. Alle 41 Patienten erhielten mindestens 80 % der geplanten Infusionen. Abweichungen vom Behandlungsplan waren nur in Ausnahmefällen zu beobachten. Sieben Patienten (7/41 Patienten, 17 %) erhielten eine Plasmatherapie während

der Behandlung mit Eculizumab und keine zusätzliche Eculizumab-Dosis. Zwei Patienten erhielten nicht die volle Dosis Eculizumab bei einer Behandlung in der Erhaltungsphase: Patient 104-203-034 erhielt 1.170 mg Eculizumab anstelle von 1.200 mg aufgrund eines technischen Problems. Patient 104-205-008 erhielt 1.160 mg Eculizumab anstelle von 1.200 mg.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode sowie am Ende der Studie, nachgewiesen durch die Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und eine Erhaltung der Nierenfunktion (definiert als < 25 % Anstieg des Serum-Kreatininwerts im Vergleich zur Baseline). Die Patienten müssen alle Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tage) durchgeführt wurden, erfüllen
- Modifiziertes vollständiges TMA-Ansprechen basierend auf der Verbesserung der Nierenfunktion (Serum-Kreatininkonzentration) gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und einer Verbesserung der Serum-Kreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline
- Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD), bewertet anhand der eGFR an ausgewählten Tagen und als verbessert, stabil (keine Veränderung) oder verschlechtert im Vergleich zum Ausgangswert eingestuft
- Dialysepflicht
- Verbesserung der eGFR
- Fatigue, gemessen anhand des *Functional Assessment of Chronic Therapy* (FACIT) Fatigue Version 4
- Körperliche Funktionsfähigkeit, gemessen mittels SF-36-Fragebogen

Lebensqualität

- Veränderung zur Baseline für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens *EuroQol 5-Dimension* (EQ-5D)

Sicherheit

- Langzeitsicherheit und Verträglichkeit: körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramme (EKG), Laboruntersuchungen und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-

311 und C10-004

Um einen Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 zu ermöglichen, wurde zudem ein indirekter Vergleich dieser Studien auf der Basis von gematchten Populationen, welche anhand von klinisch relevanten Baseline-Charakteristika aneinander angepasst wurden, durchgeführt.

Zeitraum und Datenschnitte

Dem indirekten Vergleich erwachsener aHUS-Patienten auf Basis gematchter Populationen liegt für die Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) der letzte verfügbare Datenschnitt vom 14. Januar 2019 und für die Studie C10-004 (Eculizumab) der finale Datenschnitt (11. Februar 2014) zugrunde.

Analysepopulationen des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-62: Patientenzahlen der gematchten Populationen im indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004

Kategorie	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
Gesamtanzahl der Studienpatienten	58	41
Patienten mit vollständigem Datensatz [a] (vor Matching, inklusive im Verlauf der Studien verstorbene Patienten)	46	39
Gematchte Populationen	36	36
Sensitivitätsanalysen		
Patienten mit vollständigem Datensatz [a], ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren [b] (vor Matching)	37	39
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren [b]	34	34
Patienten mit vollständigem Datensatz [a], ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (vor Matching)	42	39
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	34	34
a: Ein vollständiger Datensatz lag vor, wenn für die Laborparameter Serumkreatininkonzentration, eGFR, LDH-Konzentration und Thrombozytenzahl zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode Daten vorlagen. b: Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan und Japan wurden vor dem Matching aus den Populationen entfernt.		

Die Anzahl der Patienten, die für den indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 4-62 dargestellt. Insgesamt wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 58 Patienten (Safety-Set) und in der Studie C10-004 41 Patienten (ITT-Population) mit der entsprechenden Studienmedikation behandelt. Patienten wurden vom Matching ausgeschlossen, wenn zur Baseline oder zum Ende der initialen Evaluationsperiode Daten für einen der folgenden Parameter fehlten: Serumkreatininkonzentration, eGFR, LDH-Konzentration und Thrombozytenzahl. Um eine möglichst große Anzahl an Patienten in der Analyse zu berücksichtigen, wurde jedoch ein breites Fenster von ± 56 Tagen um den Zeitpunkt des Endes der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen, Tag 183) definiert, in dem ein Wert als gültig erachtet wurde. Dieser Ansatz wurde gewählt, um die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und damit die Aussagekraft und Robustheit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu erhöhen. Da Mortalität einen Endpunkt darstellte, wurden auch Patienten, die innerhalb der initialen Evaluationsperiode verstarben, in die Analyse eingeschlossen, unabhängig von der Verfügbarkeit der Laborparameter am Ende der initialen Evaluationsperiode. Somit standen schließlich die Daten von 46 Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-311 und von 39 Patienten der Studie C10-004 für das Matching zur Verfügung. Nach dem Matching befanden sich jeweils 36 Patienten in den gematchten Gesamtpopulationen mit einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab.

Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden zudem die Populationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, untersucht. Vor dem Matching betrug die Zahl der Studienteilnehmer mit vollständigem Datensatz ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren in der Studie ALXN1210-aHUS-311 37 Patienten und in der Studie C10-004 39 Patienten. Nach dem Matching befanden sich jeweils 34 Patienten in den gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren. Eine weitere Sensitivitätsanalyse umfasste die Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten. Vor dem Matching lagen in Studie ALXN1210-aHUS-311 bzw. in Studie C10-004 nach Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten vollständige Datensätze von 42 bzw. 39 Patienten vor. Nach dem Matching betrug die Zahl der Patienten in den gematchten Populationen nach Ausschluss der verstorbenen Patienten jeweils 34 Patienten.

Patientencharakteristika

Tabelle 4-63: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika (Baseline) der für den indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) herangezogenen Analysepopulationen nach dem Matching

Eigenschaft	Gematchte Populationen (N = 36)		Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren [a] (N = 34)		Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (N = 34)	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
Geschlecht, n (%)						
Männlich	10 (28)	11 (31)	7 (21)	10 (29)	10 (29)	10 (29)
Weiblich	26 (72)	25 (69)	27 (79)	24 (71)	24 (71)	24 (71)
p-Wert	1,000		0,575		1,000	
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)						
n	36	36	34	34	34	34
Mittelwert (SD)	40 (14,0)	39 (13,0)	40 (15,0)	39 (14,0)	37 (12,0)	39 (13,0)
Median	39	35	37	36	35	36
Min, Max	19; 77	18; 69	19; 77	18; 69	19; 74	18; 69
p-Wert	0,724		0,768		0,533	
Ethnischer Hintergrund, n (%)						
Amerikanische Ureinwohner	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Asiatisch	8 (22)	1 (3)	2 (6)	0 (0)	7 (21)	1 (3)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (6)	2 (6)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	2 (6)
Weiß	19 (53)	33 (92)	23 (68)	32 (94)	18 (53)	31 (91)
Unbekannt	5 (14)	0 (0)	5 (15)	0 (0)	6 (18)	0 (0)
Sonstige	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Gewicht zum Zeitpunkt der ersten Infusion (kg)						
n	36	34	34	32	34	32
Mittelwert (SD)	73 (17,2)	70 (16,0)	76 (17,7)	68 (13,8)	74 (17,0)	69 (13,2)
Median	67	70	69	70	68	70
Min; Max	47; 107	45; 118	53; 112	45; 100	47; 107	46; 100
p-Wert	0,421		0,059		0,205	
Körpergröße zur Baseline (cm)						

Eigenschaft	Gematchte Populationen (N = 36)		Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren [a] (N = 34)		Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (N = 34)	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
n	35	36	33	34	34	34
Mittelwert (SD)	165 (8,2)	168 (10,1)	165 (7,6)	168 (10,4)	165 (7,6)	168 (10,4)
Median	164	166	164	166	164	166
Min; Max	152; 189	150; 200	152; 189	150; 200	152; 189	150; 200
p-Werte	0,220		0,225		0,236	
CKD-Stadium zur Baseline, n (%)						
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
3a	0 (0)	2 (6)	0	1 (3)	1 (3)	2 (6)
3b	1 (3)	5 (14)	1 (3)	5 (15)	1 (3)	5 (15)
4	8 (22)	5 (14)	7 (21)	5 (15)	8 (24)	5 (15)
5	26 (72)	24 (67)	25 (74)	23 (68)	23 (68)	22 (65)
Nierentransplantation vor Studienbeginn, n (%)						
Nierentrans-plantation	5 (14)	7 (19)	5 (15)	7 (21)	5 (15)	6 (18)
p-Wert	0,752		0,750		1,000	
Dialysepflicht zur Baseline, n (%) [b]						
Dialysepflicht	15 (42)	20 (56)	19 (56)	19 (56)	13 (38)	18 (53)
p-Wert	0,346		1,000		0,330	
eGFR (mL/min/1,73 m^2) zur Baseline						
n	36	36	34	34	34	34
Mittelwert (SD)	13,4 (9,9)	17,2 (12,0)	13,7 (9,9)	16,4 (10,7)	15 (11,8)	17,7 (12,3)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	4,0; 62,0	7,3; 52,5	4,0; 62,0	7,3; 46,7	4,0; 62,0	7,3; 52,5
p-Wert	0,148		0,279		0,363	
Thrombozytenzahl (10^9/L) zur Baseline						
n	36	36	34	34	34	34
Mittelwert (SD)	122 (91,1)	124 (66,5)	121 (75,9)	123 (68,0)	126 (92,2)	126 (67,5)
Median	93	130	95	130	95	136
Min; Max	27; 473	18; 332	27, 300	18, 332	31; 473	18, 332

Eigenschaft	Gematchte Populationen (N = 36)		Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren [a] (N = 34)		Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (N = 34)	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
p-Wert	0,935		0,871		0,968	
LDH-Konzentration (U/L) zur Baseline						
n	36	36	34	34	34	34
Mittelwert (SD)	673 (424,5)	505 (532,2)	699 (424,2)	514 (546,3)	675 (431,9)	509 (546,9)
Median	506	354	533	362	506	354
Min; Max	230; 1678	131; 3318	261; 1678	131; 3318	230; 1678	131; 3318
p-Wert	0,142		0,125		0,169	
Serumkreatininkonzentration (µmol/L) zur Baseline						
n	36	36	34	34	34	34
Mittelwert (SD)	385 (240,4)	387 (217,1)	344 (207,0)	385 (212,1)	366 (225,1)	379 (216,2)
Median	298	349	284	349	294	336
Min; Max	51; 1027	112; 796	51; 1027	112; 796	51; 1027	112; 796
p-Wert	0,968		0,418		0,806	

Welsh'sche Zwei-Wege-Tests wurden verwendet, um die p-Werte für kontinuierliche Variablen zu ermitteln. Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die p-Werte für kategoriale Variablen zu erhalten. Aufgrund der Limitationen des Chi-Quadrat-Tests in Bezug auf die Stichprobengröße sind entsprechende p-Werte nur für dichotome Variablen dargestellt.

a: Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan und Japan wurden vor dem Matching aus den Populationen entfernt.

b: Eine Dialysepflicht zur Baseline wurde in der Studie ALXN1210-aHUS-311 als jede Dialyse innerhalb von 5 Tagen vor Beginn der Ravulizumab-Behandlung und in der Studie C10-004 als jede Dialyse, die innerhalb von 7 Tagen vor bis 14 Tagen nach der ersten Eculizumab-Behandlung auftrat, definiert.

Demografische Charakteristika zur Baseline

Gematchte Gesamtpopulationen

Eine Übersicht zu den demografischen Patientencharakteristika der gematchten Populationen zur Baseline befindet sich in Tabelle 4-63. In den gematchten Populationen der Studie ALXN1210-aHUS-311 waren 26 Patientinnen (72 %) und 10 Patienten (28 %) und in der Studie C10-004 25 Patientinnen (69 %) und 11 Patienten (31 %) eingeschlossen (p = 1,000). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation betrug in der Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 40 Jahre (SD = 14,0, Median = 39) und 39 Jahre (SD = 13,0, Median = 35) in der Population der Studie C10-004 (p = 0,724). Mit 19/36 Patienten (53 %) in der Ravulizumab-Studie und 33/36 Patienten (92 %) in der

Eculizumab-Studie war die Mehrheit der Patienten weiß. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 waren zudem 8/36 Patienten (22 %) asiatisch und 2/36 Patienten (6 %) schwarz oder afroamerikanisch. In der Studie C10-004 war ein Patient (3 %) asiatisch und ebenfalls 2/36 Patienten (6 %) waren schwarz oder afroamerikanisch. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Ravulizumab-Studie bzw. in der Eculizumab-Studie zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation lag bei 73 kg (SD = 17,2, Median = 67) bzw. bei 70 kg (SD = 16,0, Median = 70) (p = 0,421). Die mittlere Körpergröße der Patienten in der Ravulizumab-Studie bzw. in der Eculizumab-Studie zur Baseline lag bei 165 cm (SD = 8,2, Median = 164) bzw. bei 168 cm (SD = 10,1, Median = 166) (p = 0,220). Somit gab es zwischen den beiden gematchten Populationen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die demografischen Patientencharakteristika. Lediglich der Anteil weißer Patienten bzw. der Anteil an Patienten mit asiatischem ethnischem Hintergrund unterschied sich zwischen den Populationen der beiden Studien. Dieser Umstand wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt, in der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden (Patienten mit Residenz in Südkorea, Taiwan oder Japan), von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Gematchte Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren

In den gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, in der Studie ALXN1210-aHUS-311 waren 27 Patientinnen (79 %) und 7 Patienten (21 %) bzw. in der Studie C10-004 24 Patientinnen (71 %) und 10 Patienten (29 %) eingeschlossen (p = 0,575). Das mittlere Alter der gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren betrug zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation für die Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 40 Jahre (SD = 15,0, Median = 37) und 39 Jahre (SD = 14,0, Median = 36) für die Eculizumab-Studie C10-004 (p = 0,768). Mit 23/34 Patienten (68 %) in der Ravulizumab-Studie und 32/34 Patienten (94 %) in der Eculizumab-Studie war die Mehrheit der Patienten weiß. In der Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 hatten nach Ausschluss der Patienten mit Residenz in Südkorea, Taiwan oder Japan nur noch 2/34 Patienten (6 %) einen asiatischen ethnischen Hintergrund und 2/34 Patienten (6 %) waren schwarz oder afroamerikanisch. In der Studie C10-004 war nach Ausschluss der Patienten mit Residenz in Südkorea, Taiwan oder Japan kein asiatischer Patient in der Population enthalten und ebenfalls 2/34 Patienten (6 %) waren schwarz oder afroamerikanisch. Das mittlere Gewicht der Patienten dieser Population der Ravulizumab-Studie lag zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bei 76 kg (SD = 17,7, Median = 69) und in der Eculizumab-Studie bei 68 kg (SD = 13,8, Median = 70) (p = 0,059). Die mittlere Körpergröße dieser Patienten zur Baseline der Studie ALXN1210-aHUS-311 bzw. der Studie C10-004 lag bei 165 cm (SD = 7,6, Median = 164) bzw. bei 168 cm (SD = 10,4, Median = 166) (p = 0,225). In den demografischen Patientencharakteristika zeigten sich somit bei den gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren mit Ausnahme des mittleren Körpergewichts zur Baseline keine signifikanten Unterschiede.

Gematchte Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten

In den gematchten Populationen unter Ausschluss der während der initialen Evaluationsperiode der Studien verstorbenen Patienten waren jeweils 24 Patientinnen (71 %) und 10 Patienten (29 %) eingeschlossen (p = 1,000). Das mittlere Alter der gematchten Populationen ohne die verstorbenen Patienten betrug zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation für die Studie ALXN1210-aHUS-311 37 Jahre (SD = 12,0, Median = 35) und 39 Jahre (SD = 13,0, Median = 36) für die Studie C10-004 (p = 0,533). Mit 18/34 Patienten (53 %) in der Ravulizumab-Studie und 31/34 Patienten (91 %) in der Eculizumab-Studie war die Mehrheit der Patienten weiß. In der Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 hatten zudem 7/34 Patienten (21 %) einen asiatischen ethnischen Hintergrund und ein Patient (3 %) war schwarz oder afroamerikanisch. In der Studie C10-004 war ein Patient (3 %) mit einem asiatischen ethnischen Hintergrund enthalten und 2/34 Patienten (6 %) waren schwarz oder afroamerikanisch. Das mittlere Gewicht der Patienten dieser Population in der Ravulizumab-Studie betrug zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation 74 kg (SD = 17,0, Median = 68) bzw. 69 kg (SD = 13,2, Median = 70) in der Eculizumab-Studie (p = 0,205). Die mittlere Körpergröße der Patienten zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bzw. in der Studie C10-004 lag bei 165 cm (SD = 7,6, Median = 164) bzw. bei 168 cm (SD = 10,4, Median = 166) (p = 0,236). Damit waren auch die demografischen Charakteristika der gematchten Populationen nach Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten vergleichbar. Wie auch in den Gesamtpopulationen unterschied sich lediglich der Anteil weißer Patienten bzw. asiatischer Patienten zwischen diesen Populationen der beiden Studien.

Krankheitscharakteristika

Gematchte Gesamtpopulationen

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-63 dargestellt. In den gematchten Gesamtpopulationen wies die Mehrzahl der Patienten (Studie ALXN1210-aHUS-311: 26/36 Patienten, 72 % bzw. Studie C10-004: 24/36 Patienten, 67 %) zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR von < 15 mL/min/1,73 m^2 und damit ein schweres akutes Nierenversagen auf. In der Ravulizumab-Studie wurde zudem zur Baseline bei 8/36 Patienten (22 %) eine dem CKD-Stadium 4 entsprechende eGFR beobachtet. Bei jeweils einem Patienten (3 %) entsprach die eGFR zur Baseline dem CKD-Stadium 3b oder 2. Kein Patient wies zur Baseline eine dem CKD-Stadium 3a entsprechende eGFR oder eine normale Nierenfunktion (CKD-Stadium 1) auf. In der Eculizumab-Studie lag die eGFR zur Baseline bei jeweils 5/36 Patienten (14 %) im Bereich des CKD-Stadiums 4 oder 3b. Bei 2/36 Patienten (6 %) lag eine dem CKD-Stadium 3a entsprechende eGFR vor. Die mittlere eGFR der gematchten Populationen betrug zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 13,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 9,9, Median = 10,0) und in der Studie C10-004 17,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,0, Median = 10,0). Damit wiesen die Patienten beider Populationen eine vergleichbare, akute und erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion auf (p = 0,148). In der gematchten Gesamtpopulation der Ravulizumab-Studie hatten sich vor Studienbeginn 5/36 Patienten (14 %) und in der Eculizumab-Studie 7/36 Patienten (19 %) einer Nierentransplantation unterzogen (p = 0,752). In den gematchten

Populationen der Ravulizumab-Studie bzw. der Eculizumab-Studie war zudem zur Baseline mit 15/36 Patienten (42 %) bzw. 20/36 Patienten (56 %) ein ähnlich hoher Anteil an Patienten dialysepflichtig (p = 0,346).

Die mittlere Thrombozytenzahl der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 bzw. der Studie C10-004 betrug zur Baseline 122 10^9/L (SD = 91,1, Median = 93) bzw. 124 10^9/L (SD = 66,5, Median = 130) (p = 0,935) und war damit in beiden Populationen verringert. Die LDH-Konzentrationen lagen mit durchschnittlich 673 U/L (SD = 424,5, Median = 506) bzw. 505 U/L (SD = 532,2, Median = 354) (p = 0,142) zur Baseline in beiden Populationen deutlich oberhalb des ULN. Die durchschnittlichen Serumkreatininkonzentrationen betrugen zur Baseline 385 µmol/L (SD = 240,4, Median = 298) bzw. 387 µmol/L (SD = 217,1, Median = 349) (p = 0,968). Somit zeigten sich im Hinblick auf die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden gematchten Populationen. Die Patienten beider Patientenpopulationen waren zur Baseline ähnlich schwer erkrankt.

Gematchte Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren

In den gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren (Patienten mit Residenz in Südkorea, Taiwan oder Japan) wies die Mehrzahl der Patienten (Studie ALXN1210-aHUS-311: 25/34 Patienten, 74 % bzw. Studie C10-004: 23/34 Patienten, 68 %) zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR von < 15 mL/min/1,73 m^2 und damit ein schweres akutes Nierenversagen auf. In der Ravulizumab-Studie wurde zudem zur Baseline bei 7/34 Patienten (21 %) eine dem CKD-Stadium 4 und bei jeweils einem Patienten (3 %) eine dem CKD-Stadium 3b bzw. 2 entsprechende eGFR festgestellt. Auch hier besaß zur Baseline kein Patient eine normale, dem CKD-Stadium 1 entsprechende Nierenfunktion. In der Eculizumab-Studie lag zur Baseline jeweils bei 5/34 Patienten (15 %) eine dem CKD-Stadium 4 bzw. 3b entsprechende eGFR vor. Bei einem Patienten (3 %) wurde eine eGFR im Bereich des CKD-Stadiums 3a dokumentiert. Die mittlere eGFR der gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren betrug zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 13,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 9,9, Median = 10,0) und 16,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 10,7, Median = 10,0) in der Studie C10-004 (p = 0,279). Die Patienten beider Studien zeigten somit eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion. In der Ravulizumab-Studie hatten sich zudem 5/34 Patienten (15 %) und in der Eculizumab-Studie 7/34 Patienten (21 %) vor Studienbeginn einer Nierentransplantation unterzogen (p = 0,750). In den gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren waren zur Baseline außerdem jeweils 19/34 Patienten (56 %) dialysepflichtig (p = 1,000).

Die mittlere Thrombozytenzahl der gematchten Population ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren der Studie ALXN1210-aHUS-311 betrug zur Baseline 121 10^9/L (SD = 75,9, Median = 95) und in der Studie C10-004 123 10^9/L (SD = 68,0, Median = 130) (p = 0,871). Somit wiesen auch hier die Patienten beider Studien eine verringerte Thrombozytenzahl auf. Die LDH-Konzentrationen der gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren der Studien ALXN1210-aHUS-311 bzw. C10-004 lagen mit durchschnittlich 699 U/L (SD = 424,2, Median = 533) bzw. 514 U/L (SD = 546,3, Median = 362) (p = 0,125)

zur Baseline ebenfalls in beiden Populationen deutlich über der ULN. Die mittleren Serumkreatininkonzentrationen betrugen zur Baseline 344 µmol/L (SD = 207,0, Median = 284) bzw. 385 µmol/L (SD = 212,1, Median = 349) (p = 0,418). Somit zeigten sich auch unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren hinsichtlich der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den gematchten Populationen, sodass auch diese Populationen zur Baseline vergleichbar schwer erkrankt waren.

Gematchte Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten

Auch in den gematchten Populationen unter Ausschuss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten wies die Mehrzahl der Patienten (Studie ALXN1210-aHUS-311: 23/34 Patienten, 68 % bzw. Studie C10-004: 22/34 Patienten, 65 %) zur Baseline mit einer dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR ein schweres akutes Nierenversagen auf. In der Ravulizumab-Studie wurde zudem zur Baseline bei 8/34 Patienten (24 %) eine eGFR im Bereich des CKD-Stadiums 4 und bei jeweils einem Patienten (3 %) eine dem CKD-Stadium 3b, 3a bzw. 2 entsprechende eGFR festgestellt. Auch hier wies zur Baseline kein Patient eine normale Nierenfunktion (CKD-Stadium 1) auf. In der Eculizumab-Studie lag zur Baseline bei jeweils 5/34 Patienten (15 %) eine dem CKD-Stadium 4 bzw. 3b und bei 2/34 Patienten (6 %) eine dem CKD-Stadium 3a entsprechende eGFR vor. Die mittlere eGFR der gematchten Populationen ohne verstorbene Patienten betrug zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 15,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 11,8, Median = 10,0) und 17,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,3, Median = 10,0) in der Studie C10-004 (p = 0,363), was im Mittel jeweils eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion anzeigt. In den gematchten Populationen unter Ausschluss der verstorbenen Patienten hatten sich vor Studienbeginn in der Studie ALXN1210-aHUS-311 5/34 Patienten (15 %) und in der Studie C10-004 6/34 Patienten (18 %) einer Nierentransplantation unterzogen (p = 1,000). In diesen gematchten Populationen der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Studie waren zudem zur Baseline 13/34 Patienten (38 %) bzw. 18/34 Patienten (53 %) dialysepflichtig (p = 0,330).

Die mittlere Thrombozytenzahl der gematchten Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-311 betrug zur Baseline 126 10^9/L (SD = 92,2, Median = 95) und in der Studie C10-004 126 10^9/L (SD = 67,5, Median = 136) (p = 0,968) und war damit in beiden Studien verringert. Die LDH-Konzentrationen lagen mit durchschnittlich 675 U/L (SD = 431,9, Median = 506) bzw. 509 U/L (SD = 546,9, Median = 354) zur Baseline in beiden Populationen deutlich oberhalb des Normbereiches (p = 0,169). Die mittleren Serumkreatininkonzentrationen betrugen zur Baseline 366 µmol/L (SD = 225,1, Median = 294) bzw. 379 µmol/L (SD = 216,2, Median = 336) (p = 0,806). In Hinblick auf die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zeigten sich somit auch zwischen den gematchten Populationen nach Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten keine signifikanten Unterschiede, sodass auch diese Populationen zur Baseline ähnlich schwer erkrankt waren.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Anzahl der in der initialen Evaluationsperiode verstorbenen Patienten wurde im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen analysiert.

Morbidität

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde ein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt:

- Vollständiges TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, nachgewiesen durch die Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration) und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline
- Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens
- Dialysepflicht
- Beobachteter Wert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und Veränderung zur Baseline
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD), bewertet anhand der eGFR als verbessert, stabil (keine Veränderung) oder verschlechtert im Vergleich zum Ausgangswert eingestuft
- Fatigue, gemessen anhand des *Functional Assessment of Chronic Therapy* (FACIT) Fatigue Version 4
- Gesundheitszustand, gemessen anhand des Instruments EQ-5D VAS (*European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale*)

Da der aHUS-Symptomfragebogen sowie die vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Anzeichen und Symptome in der Eculizumab-Studie C10-004 nicht erhoben wurden, war ein indirekter Vergleich für den Endpunkt extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome nicht möglich.

Sicherheit

Aufgrund der Natur des Ansatzes eines Eins-zu-Eins-Matchings können einige Patienten in den Analysen zum indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden. Somit hätten nicht alle Patienten des jeweiligen Safety Sets der Studien in derartige Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit eingeschlossen werden können, was zu einer unvollständigen Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab und Eculizumab geführt hätte. Aus diesem Grund wurde das Sicherheitsprofil der Studienmedikationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 deskriptiv anhand der gesamten Studienpopulation miteinander verglichen und auf einen indirekten Vergleich auf Basis von gematchten Populationen wurde verzichtet.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei den Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 mit Ravulizumab sowie C10-003 und C10-004 mit Eculizumab handelt es sich jeweils um offene, einarmige Studien. Daher muss jeweils von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Vergleichbarkeit der Studien

Pädiatrische Patienten

Die beiden Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) waren offene, einarmige Studien mit jeweils einer 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode sowie einer bis zu 2 Jahre langen Extensionsperiode. In Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde eine Kohorte 1 (Komplementinhibitor-naive Patienten) und eine Kohorte 2 (Patienten, welche zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden) untersucht. In der Studie C10-003 wurden ausschließlich Komplementinhibitor-naive Patienten untersucht. Die Patienten erhielten jeweils eine Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab gemäß Produktinformation und gleichzeitig alle von klinischen Experten empfohlenen supportiven Therapien. In beiden Studien hatten alle Patienten mindestens 80 % der geplanten Infusionen mit der Studienmedikation erhalten.

In beiden Studien (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 bzw. C10-003) wurden außerdem jeweils Komplementinhibitor-naive pädiatrische Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre untersucht. Dabei war das durchschnittliche Alter zu Behandlungsbeginn mit 6,7 Jahren (SD = 4,8, Median = 5,5) bzw. 6,6 Jahren (SD = 6,1, Median = 6,5) vergleichbar. In beiden Studien war die Mehrzahl der Patienten weiß. Zur Baseline wies die Mehrheit der Patienten beider Studien das CKD-Stadium 4 (44,4 % bzw. 18,2 %) oder Stadium 5 (33,3 % bzw. 45,5 %) und damit eine hochgradige Nierenfunktionsstörung auf. Auch der Anteil der Patienten mit einer Nierentransplantation vor Studienbeginn war mit 4,8 % bzw. 9,1 % ähnlich. Zudem wiesen die Patienten beider Studien im Mittel eine deutlich verringerte eGFR sowie eine verringerte Thrombozytenzahl, eine erhöhte LDH-Konzentration und einen verringerten Hämoglobinspiegel auf. Damit zeigten beide Studienpopulationen deutliche Hinweise auf eine für aHUS charakteristische eingeschränkte Nierenfunktion und das Vorliegen einer TMA.

In der Gesamtschau sind die Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) im Hinblick auf das Studiendesign sowie die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der untersuchten Patienten als hinreichend vergleichbar und damit als geeignet für einen indirekten Vergleich einzuschätzen.

Die Patienten der Kohorte 2 in Studie ALXN1210-aHUS-312 waren im Durchschnitt mit 11,0 Jahren (SD = 4,97, Median = 12,5) deutlich älter als die pädiatrischen Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 sowie die Patienten der Studie C10-003. Zudem unterschieden sich die zur Baseline vorliegenden Krankheitscharakteristika der Patienten der Kohorte 2 (Studie ALXN1210-aHUS-312) von den übrigen in Kohorte 1 (Studie ALXN1210-aHUS-312) sowie in der Studie C10-003 untersuchten pädiatrischen Patienten grundlegend, da sie aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab eine nahezu normale Nierenfunktion

(80,0 % der Patienten mit CKD-Stadium 1) aufwiesen und sich nicht im akuten Zustand der Erkrankung aHUS befanden. Die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wird somit nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen.

Erwachsene Patienten

Auch die Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) waren offene, einarmige Studien mit jeweils einer 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode sowie einer bis zu 2 Jahre langen Extensionsperiode. Die Patienten erhielten ebenfalls jeweils eine Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab gemäß Produktinformation und gleichzeitig alle von klinischen Experten empfohlenen supportiven Therapien. Auch hier hatten alle Patienten mindestens 80 % der geplanten Infusionen mit der Studienmedikation erhalten.

In beiden Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ab 18 Jahre untersucht. Das durchschnittliche Alter zu Behandlungsbeginn betrug 42,2 Jahre (SD = 15,0, Median = 40,1) bzw. 40,3 Jahre (SD = 15,3, Median = 35,0) und war damit zwischen den Studien vergleichbar. Auch in diesen beiden Studien war die Mehrzahl der Patienten weiß. Die Mehrheit der Patienten (72,2 % bzw. 65,9 %) wies zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion auf, wobei mit 51,8 % bzw. 58,5 % auch der Anteil der Patienten mit Dialysepflicht zur Baseline ähnlich war. In beiden Studien wiesen die Patienten im Mittel eine deutlich verringerte eGFR auf. Der Anteil der Patienten, die sich vor Studienbeginn einer Nierentransplantation unterzogen hatten, lag bei 14,3 % bzw. 22,0 % und war damit ebenfalls hinreichend vergleichbar. Mit einem Anteil von 82,8 % bzw. 85,4 % hatten in beiden Studien ähnlich viele Patienten eine Plasmatherapie in Zusammenhang mit der aktuellen TMA erhalten. Dennoch wiesen die Patienten im Mittel in beiden Studien eine verringerte Thrombozytenzahl, eine erhöhte LDH-Konzentration und einen verringerten Hämoglobinspiegel auf. Damit lag auch hier in beiden Studienpopulationen eine ähnliche Ausprägung der für aHUS charakteristischen eingeschränkten Nierenfunktion und TMA vor.

In der Gesamtschau sind somit auch die Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) im Hinblick auf das Studiendesign sowie die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der untersuchten Patienten als hinreichend vergleichbar und damit als geeignet für einen indirekten Vergleich einzuschätzen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der pädiatrischen Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) sowie der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) mit erwachsenen aHUS-Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. In allen Studien wurden die Patienten gemäß Produktinformation mit der Studienmedikation behandelt. Die Patienten erhielten zudem alle von europäischen klinischen Experten sowie in der S2k-Leitlinie zur Behandlung des hämolytisch-urämischen Syndroms im Kindesalter empfohlenen und im deutschen Versorgungskontext angewandten supportiven Therapien (4, 6, 8, 21, 22). Damit entsprach die Behandlung der Patienten in den Studien dem in der deutschen Versorgungslandschaft

etablierten Therapieregime. Die Studienpopulationen umfassten zudem alle gemäß Produktinformation für eine Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab in Frage kommenden Patienten mit aHUS.

In den Studien ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004 wurde die Mehrzahl der Patienten in europäischen Studienzentren untersucht und behandelt (58,6 %, 63,6 % bzw. 80,5 %). Lediglich in der pädiatrischen Studie ALXN1210-aHUS-312 war der Anteil der in europäischen Zentren untersuchten Patienten geringer (Kohorte 1: 28,6 % und Kohorte 2: 30,0 %). Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse quantitativ zu unterstützen, wurden für die Population der erwachsenen aHUS-Patienten Subgruppenanalysen nach geografischer Region vorgelegt, in denen die Wirksamkeit der Studienmedikationen separat für die Region Europa untersucht wurde.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Pädiatrische Patienten		Erwachsene Patienten	
			ALXN1210-aHUS-312	C10-003	ALXN1210-aHUS-311	C10-004
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	X	X	X

X[1]: Primärer Endpunkt
X[2]: Sekundärer Endpunkt
X[E]: Explorativer Endpunkt
X: Endpunkt wurde erhoben
X[M]: Modifizierte Version des Endpunktes

4.3.2.3.3.1 Vollständiges TMA-Ansprechen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-65: Operationalisierung des vollständigen TMA-Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pädiatrische Patienten	
Studien-übergreifend	**Deskriptiver Vergleich** Vollständiges TMA-Ansprechen wurde als primärer Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Ravulizumab bzw. Eculizumab erhoben. Der Endpunkt „Vollständiges TMA-Ansprechen“ ist ein zusammengesetzter Endpunkt, welcher die drei Kriterien Normalisierung hämatologischer Parameter, bestehend aus der Normalisierung der Thrombozytenzahl (≥ LLN) und der Normalisierung der LDH-Konzentration (≤ ULN), sowie die Verbesserung der Nierenfunktion anhand einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline beinhaltet. Die Referenzspannen und somit die ULN sowie LLN für Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration wurden als Normalbereiche vom Zentrallabor abhängig von Parametern wie Geschlecht und Alter des Patienten festgelegt. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen müssen die Patienten alle Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen. Des Weiteren wurden die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen sowie die einzelnen Komponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) als sekundäre Endpunkte erhoben. **Indirekter Vergleich** Es wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit einer Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration bzw. Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie das 95 %-KI des jeweiligen Anteils an Patienten (kategoriale Variablen) anhand der Binomialverteilungen abgeleitet. Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit einer Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens statistisch zu testen. Zusätzlich wurden zur Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen für die gematchten Populationen anhand von kumulativen Kaplan-Meier-Verteilungskurven der Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen und der entsprechende kumulative Hazard-Schätzer ermittelt. Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen wurden mittels Log-Rank-Test statistisch getestet.
ALXN1210-aHUS-312	Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde das vollständige TMA-Ansprechen, die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen sowie die drei Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline**)** nicht erhoben, da die Patienten in Kohorte 2 vor Studieneintritt bereits mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden und stabile TMA-Parameter aufweisen mussten, um in die Studie eingeschlossen zu werden. **Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen** Die laborchemischen Parameter Thrombozytenzahl, LDH-Konzentration und Serumkreatininkonzentration wurden in der Screening-Phase sowie an den Tagen 1, 8 (±2 Tage), 15 (±3 Tage), 22 (±3 Tage), 29 (±3 Tage), 43 (±3 Tage), 57 (±3 Tage), 71 (±3 Tage), 85 (±3 Tage), 99 (±5 Tage), 113 (±5 Tage), 127 (±5 Tage), 141 (±5 Tage), 155 (±5 Tage),

169 (±5 Tage) und 183 (±2 Tage) sowie an weiteren Tagen in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±2 Tage) für alle Patienten im FA-Set erhoben.

Die Thrombozytenzahl, die LDH-Konzentration und die Serumkreatininkonzentration wurden von einem Zentrallabor bestimmt. Die Baseline-Werte, welche während der Screening-Phase von einem lokalen Labor festgestellt wurden, wurden anschließend vom Zentrallabor bestätigt. Die Baseline-Werte wurden als der Durchschnitt aller Werte in der Screening-Phase und an Tag 1 vor der ersten Ravulizumab-Dosis definiert. Für Patienten, welche während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, welche kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt. Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

Für ein vollständiges TMA-Ansprechen müssen die Patienten gleichzeitig alle drei oben genannten Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Anstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden, und bei allen zwischenzeitlich durchgeführten Begutachtungen erfüllen. Dabei konnten die Patienten spätestens 28 Tage vor Tag 183 erstmalig den Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens entsprechen. Wenn bei Patienten ein Parameter der Kriterien zum vollständigen TMA-Ansprechen nicht erfasst war, wurden diese Werte nach dem *last-observation-carried-forward* (LOCF)-Prinzip imputiert, wobei Werte zur Bestätigung des Erfüllens des vollständigen TMA-Ansprechens an einem darauffolgenden Zeitpunkt nicht als LOCF ermittelt werden konnten. Bei Patienten, welche die Studie abbrachen, wurden die bis zum Ausscheiden aus der Studie gesammelten Daten zur Feststellung eines vollständigen TMA-Ansprechens verwendet.

Zur primären Analyse wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen deskriptiv dargestellt sowie das exakte 95 %-KI, basierend auf der Clopper-Pearson-Methode, ermittelt. Es sind das vollständige TMA-Ansprechen zu jeder Studienvisite, zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende des letzten verfügbaren Datenschnitts nach 52 Studienwochen, im Folgenden als Ende der Studie bezeichnet, dargestellt. Dabei wurden Patienten als Responder kategorisiert, wenn sie schon ein zu einem späteren Zeitpunkt bestätigtes Ergebnis vorliegen hatten. Dieselbe Methodik wurde auch zur Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) angewendet.

Für den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Die Analyse wurde für die PP-Population wiederholt und es wurde eine modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens verwendet. Die modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens schloss auch Patienten ein, welche zur Baseline eine Dialyse erhielten, d.h. alle Patienten, die innerhalb von 5 Tagen vor der ersten Ravulizumab-Dosis dialysiert wurden. Für diese Patienten wurde das Kriterium einer Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline durch das Kriterium eines veränderten Dialysestatus, d.h. eines dialysefreien Status gegenüber der Baseline ersetzt, wobei der dialysefreie Status mindestens vier Wochen aufrechterhalten werden musste. Die Definition des vollständigen TMA-Ansprechens blieb unverändert für alle übrigen Patienten, sodass die modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens für die Gesamtzahl der Patienten im FA-Set bzw. der PP-Population analysiert wurde. Die Sensitivitätsanalyse der PP-Population ist zu jeder Studienvisite, zum Ende der initialen Evaluationsperiode sowie zum Ende der Studie und die Sensitivitätsanalyse der modifizierten Version des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode und zum Ende der Studie dargestellt. Dabei wurden Patienten als Responder kategorisiert, wenn sie schon ein zu einem späteren Zeitpunkt bestätigtes Ergebnis vorliegen hatten.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Zur Analyse des sekundären Endpunkts „Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen“

	wurde eine kumulative Verteilungskurve nach Kaplan-Meier generiert. Zur Auswertung wurden der Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion, die Anzahl der Patienten unter Risiko, die Anzahl der Responder sowie die Anzahl der zensierten Patienten bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode und zum Ende der Studie angegeben. Es sind zudem der Median und das zweiseitige 95 %-KI der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen dargestellt. Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, zu dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert.
C10-003	**Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen** Vollständiges TMA-Ansprechen wurde für alle Patienten der ITT-Population erhoben, wobei Patienten alle drei oben genannten Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Anstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen mussten (184). Die laborchemischen Parameter Thrombozytenzahl, LDH-Konzentration und Serumkreatininkonzentration wurden bei Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg planmäßig in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 und 182 sowie an weiteren Tagen in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie erhoben. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis unter 40 kg fand die Erhebung jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168, 182 und 196 sowie an weiteren Tagen in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie statt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg war die Erhebung jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 21, 35, 49, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, 175 und 189 sowie an weiteren Tagen in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie vorgesehen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 5 kg bis unter 10 kg war die Erhebung des vollständigen TMA-Ansprechens jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 28, 49, 70, 91, 112, 133, 154 und 175 sowie an weiteren Tagen in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie vorgesehen. Der Baseline-Wert wurde als letzter erfasster Wert vor Gabe der ersten Dosis des Prüfpräparats bestimmt. Wenn ein Patient zu Studienbeginn dialysiert wurde, wurde der Baseline-Wert als der letzte vor der Dialyse erfasste Serumkreatininwert definiert. Andernfalls wurde als Baseline-Serumkreatininwert der erste ≥ 7 Tage nach der Dialyse erfasste Wert verwendet. Für Patienten, welche kontinuierlich Dialyse erhielten, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt. Das Zentrallabor war für das Probenmanagement und die Berichterstattung der lokalen Einzellabore verantwortlich. Für die Bestimmung der Thrombozytenzahl, der LDH-Konzentration und der Serumkreatininkonzentration gab das Zentrallabor etablierte oder allgemein anerkannte Methoden und Referenzbereiche sowie die Versandanweisungen vor, welche von den Laboren angewendet wurden. Um einheitliche Vorgaben zwischen den Laboren zu schaffen, hat Alexion Standardeinheiten definiert und entsprechende Umrechnungsfaktoren für jeden Labortest festgelegt, um alle Labortestergebnisse und entsprechende Referenzbereiche anzugleichen. Zur Bestimmung der Baseline-Werte in der Screening-Phase und an Tag 154 wurden die entsprechenden Parameter vom Zentrallabor analysiert. Zur Analyse des primären Endpunktes „Vollständiges TMA-Ansprechen“ wurde im Zuge einer Responder-Analyse die Anzahl sowie der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen nach der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studie bestimmt und deskriptiv dargestellt. Zudem wurde das exakte zweiseitige 95 %-KI des Anteils an Respondern anhand der Clopper-Pearson-Methode ermittelt. Wenn die untere Grenze des 95 %-KI größer als 0 war, wurde die Nullhypothese verworfen. Wenn die Baseline- oder Post-Baseline-Werte fehlten, wurde der Patient entsprechend bis zum Tag der letzten Studienvisite beobachtet. Patienten, für die keine validen Baseline-Werte oder Post-Baseline-Werte vorlagen, wurden als Non-Responder behandelt. Dieselbe Methodik wurde

	auch zur Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) angewendet (184). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Wirksamkeitsanalyse des vollständigen TMA-Ansprechens für die PP-Population wiederholt. **Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen** Zur Post-hoc-Analyse des sekundären Endpunktes „Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen“ wurde der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens als der erste Zeitpunkt betrachtet, zu dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt waren (184). Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert. Zur Auswertung wurde eine kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve für die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen bis zum Ende der Studie generiert. Es wurden der Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion, die Anzahl der Patienten unter Risiko, die Anzahl der Responder sowie die Anzahl der zensierten Patienten für die initiale Evaluationsperiode und bis zum Ende der Studie angegeben. Es sind zudem der Median sowie das zweiseitige 95 %-KI der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen dargestellt.
Erwachsene Patienten	
Studien-übergreifend	**Deskriptiver Vergleich** Vollständiges TMA-Ansprechen wurde als primärer Endpunkt für die Bewertung der Wirksamkeit von Ravulizumab erhoben. Der Endpunkt „Vollständiges TMA-Ansprechen“ ist ein zusammengesetzter Endpunkt, welcher die drei Kriterien Normalisierung hämatologischen Parameter, bestehend aus der Normalisierung der Thrombozytenzahl (≥ LLN) und der Normalisierung der LDH-Konzentration (≤ ULN), sowie einer Verbesserung der Nierenfunktion anhand einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline beinhaltet. Die Referenzspannen und somit die ULN sowie LLN für Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration wurden als Normalbereiche vom Zentrallabor abhängig von Parametern wie Geschlecht und Alter des Patienten festgelegt. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen müssen die Patienten alle Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Anstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen. Des Weiteren wurde die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen sowie die einzelnen Komponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) als sekundäre Endpunkte erhoben. **Indirekter Vergleich** Es wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit einer Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration bzw. Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie das 95 %-KI des jeweiligen Anteils an Patienten (kategoriale Variablen) anhand der Binomialverteilungen abgeleitet. Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit einer Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens statistisch zu testen. Zudem wurde das *Propensity Score-Matching* im Rahmen von zwei Sensitivitätsanalysen separat für die Studienpopulationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. von im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten angewendet. Anschließend wurden die Analysen zur Anzahl und zum Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit einer Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183)

	mittels der oben beschriebenen Methodik durchgeführt. Zusätzlich wurden zur Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen für die gematchten Populationen anhand von kumulativen Kaplan-Meier-Verteilungskurven der Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen und der entsprechende kumulative Hazard-Schätzer ermittelt. Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen wurden mittels Log-Rank-Test statistisch getestet.
ALXN1210-aHUS-311	**Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen** Die laborchemischen Parameter Thrombozytenzahl, LDH-Konzentration und Serumkreatininkonzentration wurden in der Screening-Phase sowie an den Tagen 1, 8 (±2 Tage), 15 (±3 Tage), 22 (±3 Tage), 29 (±3 Tage), 43 (±3 Tage), 57 (±3 Tage), 71 (±3 Tage), 85 (±3 Tage), 99 (±5 Tage), 113 (±5 Tage), 127 (±5 Tage), 141 (±5 Tage), 155 (±5 Tage), 169 (±5 Tage) und 183 (±2 Tage) bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±2 Tage) für alle Patienten im FA-Set erhoben. In der Extensionsperiode wurden zudem Datenerhebungen an den Tagen 239, 295, 351, 407, 463 und 519 vorgenommen. Die Thrombozytenzahl, die LDH-Konzentration und die Serumkreatininkonzentration wurden von einem Zentrallabor bestimmt. Für die Thrombozytenzahl wurde ein Normalbereich von 130 – 400 x 10^9/L und für die LDH-Konzentration von 120 – 246 U/L genutzt. Die Baseline-Werte, welche während der Screening-Phase von einem lokalen Labor festgestellt wurden, wurden anschließend vom Zentrallabor bestätigt. Die Baseline-Werte wurden als der Durchschnitt aller Werte in der Screening-Phase und an Tag 1 vor der ersten Ravulizumab-Dosis definiert. Für Patienten, welche während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, welche kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt. Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei oben genannten Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Anstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden, und bei allen zwischenzeitlich durchgeführten Begutachtungen erfüllen. Dabei konnten die Patienten spätestens 28 Tage vor Tag 183 erstmalig den Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens entsprechen. Wenn bei Patienten ein Parameter der Kriterien zum vollständigen TMA-Ansprechen nicht erfasst war, wurden diese Werte nach dem *last-observation-carried-forward* (LOCF)-Prinzip imputiert, wobei Werte zur Bestätigung des Erfüllens des vollständigen TMA-Ansprechens an einem darauffolgenden Zeitpunkt nicht als LOCF ermittelt werden konnten. Bei Patienten, welche vor Ende der initialen Evaluationsperiode die Studie abbrachen, wurden die bis zum Ausscheiden aus der Studie gesammelten Daten zur Feststellung eines vollständigen TMA-Ansprechens verwendet. Zur primären Analyse wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen deskriptiv dargestellt sowie das 95 %-KI, basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur, ermittelt. Es sind das vollständige TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studie sowie zu jeder Studienvisite dargestellt. Dieselbe Methodik wurde auch zur Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studie angewendet. Zur Analyse des vollständigen TMA-Ansprechens zu jeder Studienvisite wurde ein exaktes 95 %-KI anhand der Clopper-Pearson-Methode verwendet und Patienten wurden als Responder kategorisiert, wenn sie schon ein zu einem späteren Zeitpunkt bestätigtes Ergebnis vorliegen hatten. Für den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Die Analyse wurde für die PP-Population wiederholt und es wurde eine modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens verwendet. Die modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens schloss auch Patienten ein, welche zur Baseline eine Dialyse erhielten, d.h. alle Patienten, die innerhalb von 5 Tagen vor der

	ersten Ravulizumab-Dosis dialysiert wurden. Für diese Patienten wurde das Kriterium einer Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline durch das Kriterium eines veränderten Dialysestatus, d.h. eines dialysefreien Status gegenüber der Baseline ersetzt, wobei der dialysefreie Status mindestens vier Wochen aufrechterhalten werden musste. Die Definition des vollständigen TMA-Ansprechens blieb unverändert für alle übrigen Patienten, sodass die modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens für die Gesamtzahl der Patienten im FA-Set und in der PP-Population analysiert wurde. Die Sensitivitätsanalysen sind jeweils zum Ende der initialen Evaluationsperiode und zum Ende der Studie dargestellt. Zusätzlich ist die Sensitivitätsanalyse der PP-Population zu jeder Studienvisite dargelegt. Dabei wurden Patienten als Responder kategorisiert, wenn sie schon ein zu einem späteren Zeitpunkt bestätigtes Ergebnis vorliegen hatten. **Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen** Zur Analyse des sekundären Endpunktes „Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen“ wurde eine Kaplan-Meier kumulative Verteilungskurve generiert. Zur Auswertung wurden der Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion, die Anzahl an Patienten unter Risiko, die Anzahl der Responder sowie die Anzahl der zensierten Patienten für die initiale Evaluationsperiode und bis zum Ende der Studie angegeben. Es sind zudem der Median und das zweiseitige 95 %-KI der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen dargestellt. Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, zu dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert.
C10-004	**Vollständiges TMA-Ansprechen** Vollständiges TMA-Ansprechen (im klinischen Studienbericht als Sensitivitätsanalyse erhoben und als modifiziertes vollständiges TMA-Ansprechen bezeichnet) wurde für alle Patienten der ITT-Population erhoben, wobei Patienten alle drei oben genannten Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Anstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen mussten (185). Die laborchemischen Parameter Thrombozytenzahl, LDH-Konzentration und Serumkreatininkonzentration wurden planmäßig in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 14, 21, 28, 42, 70, 154 und 182 und an weiteren Tagen innerhalb der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie erhoben. Der Baseline-Wert wurde als letzter erfasster Wert vor Gabe der ersten Dosis des Prüfpräparats bestimmt. Wenn ein Patient zu Studienbeginn dialysiert wurde, wurde der Baseline-Wert als der letzte vor der Dialyse erfasste Serumkreatininwert definiert. Andernfalls wurde als Baseline-Serumkreatininwerte der erste ≥ 7 Tage nach der Dialyse erfasste Wert verwendet. Für Patienten, welche kontinuierlich Dialyse erhielten, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt. Für die Bestimmung der Thrombozytenzahl, der LDH-Konzentration und der Serumkreatininkonzentration wendete das Zentrallabor etablierte oder allgemein anerkannte Methoden und normal Referenzbereiche an und gab die Versandanweisungen vor. Für die primäre Analyse des Endpunktes „Vollständiges TMA-Ansprechen“ wurden im Zuge einer Responder-Analyse die Anzahl sowie der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen nach der initialen Evaluationsperiode und zum Ende der Studie bestimmt und deskriptiv dargestellt. Zudem wurde das exakte zweiseitige 95 %-KI des Anteils an Responders anhand der Clopper-Pearson-Methode ermittelt. Wenn die untere Grenze des 95 %-KI größer als 0 war, wurde die Nullhypothese verworfen. Wenn die Baseline- oder Post-Baseline-Werte fehlten, wurde der Patient entsprechend bis zum Tag der letzten Studienvisite beobachtet. Patienten, für die keine validen Baseline-Werte oder Post-Baseline-Werte vorlagen, wurden als Non-Responder behandelt. Dieselbe Methodik wurde auch zur Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) angewendet (185). Die Responderraten des vollständigen TMA-Ansprechens und die Responderraten der

Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens jeweils zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurden in einer Post-hoc-Analyse ermittelt, in der die 95 %-KI basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur ermittelt wurden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den in der Studie ALXN1210-aHUS-311 durchgeführten Analysen zu gewährleisten.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Zur Post-hoc-Analyse des sekundären Endpunktes „Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen“ wurde der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens als der erste Zeitpunkt betrachtet, zu dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt waren (185). Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert. Zur Auswertung wurde eine kumulative Kaplan-Meier Verteilungskurve für die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen generiert. Es wurden der Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion, die Anzahl an Patienten unter Risiko, die Anzahl der Responder sowie die Anzahl der zensierten Patienten für die initiale Evaluationsperiode und bis zum Ende der Studie angegeben. Es sind zudem der Median sowie das zweiseitige 95 %-KI der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 sowie ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt vollständiges TMA-Ansprechen prinzipiell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Da die Komponenten des TMA-Ansprechens jedoch von einem Zentrallabor bzw. anhand der von einem Zentrallabor vorgegebenen Kriterien ermittelt wurden, erscheint ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes vollständiges TMA-Ansprechen unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten des FA-Sets bzw. der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Pädiatrische Patienten

Deskriptiver Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

Tabelle 4-66: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und modifizierter Version des vollständigen TMA-Ansprechens in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Parameter	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab [b] C10-003		
	n/N	Anteil; %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
Bis Tag 183	**FA-Set**			**ITT-Population**		
Vollständiges TMA-Ansprechen	14/18	77,8	52,4; 93,6	14/22	63,6	40,7; 82,8
Modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens	14/18	77,8	52,4; 93,6	–	–	–
Ende der Studie						
Vollständiges TMA-Ansprechen	17/18	94,4	72,7; 99,9	15/22	68,2	45,1; 86,1
Modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens	17/18	94,4	72,7; 99,9	–	–	–
Bis Tag 183	**PP-Population [c]**			**PP-Population [d]**		
Vollständiges TMA-Ansprechen	14/18	77,8	52,4; 93,6	14/20	70,0	45,7; 88,1
Modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens	14/18	77,8	52,4; 93,6	–	–	–
Ende der Studie						
Vollständiges TMA-Ansprechen	17/18	94,4	72,7; 99,9	15/20	75,0	50,9; 91,3
Modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens	17/18	94,4	72,7; 99,9	–	–	–

Parameter	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab [b] C10-003		
	n/N	Anteil; %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen. Die modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens gilt nur für Patienten, die zu Beginn der Behandlung, d.h. innerhalb von 5 Tagen vor der Behandlung mit Ravulizumab, dialysiert wurden. Bei diesen Patienten wurde das Kriterium, das eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration im Vergleich zum Baseline-Wert von ≥ 25 % erfordert, durch eine Änderung des Dialysestatus, d.h. von dialysepflichtig bei der Baseline zu nicht mehr dialysepflichtig (für mindestens 4 Wochen aufrechterhalten), ersetzt. Die Definition des vollständigen TMA-Ansprechens blieb für alle anderen Patienten unverändert. a: Exaktes 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt. b: Exaktes 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt. c: Die PP-Population wurde als Patienten, welche 100 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert. d: Die PP-Population wurde als Patienten, welche ≥ 80 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert.						

In Tabelle 4-66 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 für pädiatrische Patienten dargestellt. In der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie erreichten 77,8 % der Patienten des FA-Sets (14/18 Patienten, 95 %-KI = [52,4; 93,6]) in der initialen Evaluationsperiode bzw. 94,4 % der Patienten (17/18 Patienten, 95 %-KI = [72,7; 99,9]) zum Ende der Studie vollständiges TMA-Ansprechen, während in der Eculizumab-Studie 63,6 % der Patienten der ITT-Population (14/22 Patienten, 95 %-KI = [40,7; 82,8]) bis Tag 183 bzw. 68,2 % der Patienten (15/22 Patienten, 95 %-KI = [45,1; 86,1]) zum Ende der Studie die Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten. Damit zeigte sich für beide Beobachtungszeiträume unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich größeren Anteil der Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Behandlung mit Eculizumab. Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde der Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ nicht erhoben, da diese Patienten vor Studieneintritt bereits mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden und unter der Therapie stabil waren.

In Tabelle 4-66 sind zudem die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum vollständigen TMA-Ansprechen dargestellt. Es wurde in der Studie ALXN1210-aHUS-312 eine Sensitivitätsanalyse mit einer modifizierten Version des vollständigen TMA-Ansprechens vorgenommen, bei der für Patienten, die zur Baseline Dialyse benötigten gegenüber nicht-

dialysierten Patienten abweichende Kriterien für das vollständige TMA-Ansprechen angewendet wurden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse entsprachen den Ergebnissen zum vollständigen TMA-Ansprechen. Für die Studie C10-003 wurde eine solche Sensitivitätsanalyse nicht vorgenommen.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurden die Daten der PP-Population in beiden Studien analysiert. In der Ravulizumab-Studie entsprach die PP-Population dem FA-Set, sodass diese Analyse identische Ergebnisse zum vollständigen TMA-Ansprechen lieferte. In der Eculizumab-Studie erfüllten 70,0 % der Patienten (14/20 Patienten, 95 %-KI = [45,7; 88,1]) die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen innerhalb der initialen Evaluationsperiode und 75,0 % der Patienten (15/20 Patienten, 95 %-KI = [50,9; 91,3]) zum Ende der Studie. Damit zeigte sich auch für die PP-Population unter der Behandlung mit Ravulizumab ein numerisch größerer Anteil an Respondern.

Tabelle 4-67: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab)

Statistik	**Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)**		
	n/m	**Anteil; %**	**95 %-KI**
Tag 8	0/17	0,0	0,0; 19,5
Tag 15	2/17	11,8	1,5; 36,4
Tag 22	5/17	29,4	10,3; 56,0
Tag 29	9/17	52,9	27,8; 77,0
Tag 43	9/17	52,9	27,8; 77,0
Tag 57	12/17	70,6	44,0; 89,7
Tag 71	10/17	58,8	32,9; 81,6
Tag 85	13/17	76,5	50,1; 93,2
Tag 99	14/17	82,4	56,6; 96,2
Tag 113	14/17	82,4	56,6; 96,2
Tag 127	13/17	76,5	50,1; 93,2
Tag 141	14/17	82,4	56,6; 96,2
Tag 155	14/17	82,4	56,6; 96,2
Tag 169	14/17	82,4	56,6; 96,2
Tag 183	13/17	76,5	50,1; 93,2
Tag 239	13/17	76,5	50,1; 93,2
Tag 295	14/17	82,4	56,6; 96,2
Tag 351	15/17	88,2	63,6; 98,5

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		
	n/m	Anteil; %	95 %-KI
Tag 407	12/15	80,0	51,9; 95,7
Tag 463	10/12	83,3	51,6; 97,9
Tag 519	10/12	83,3	51,6; 97,9
Tag 575	9/11	81,8	48,2; 97,7
Tag 631	6/6	100,0	54,1; 100,0
Tag 687	2/2	100,0	15,8; 100,0
Tag 743	2/2	100,0	15,8; 100,0

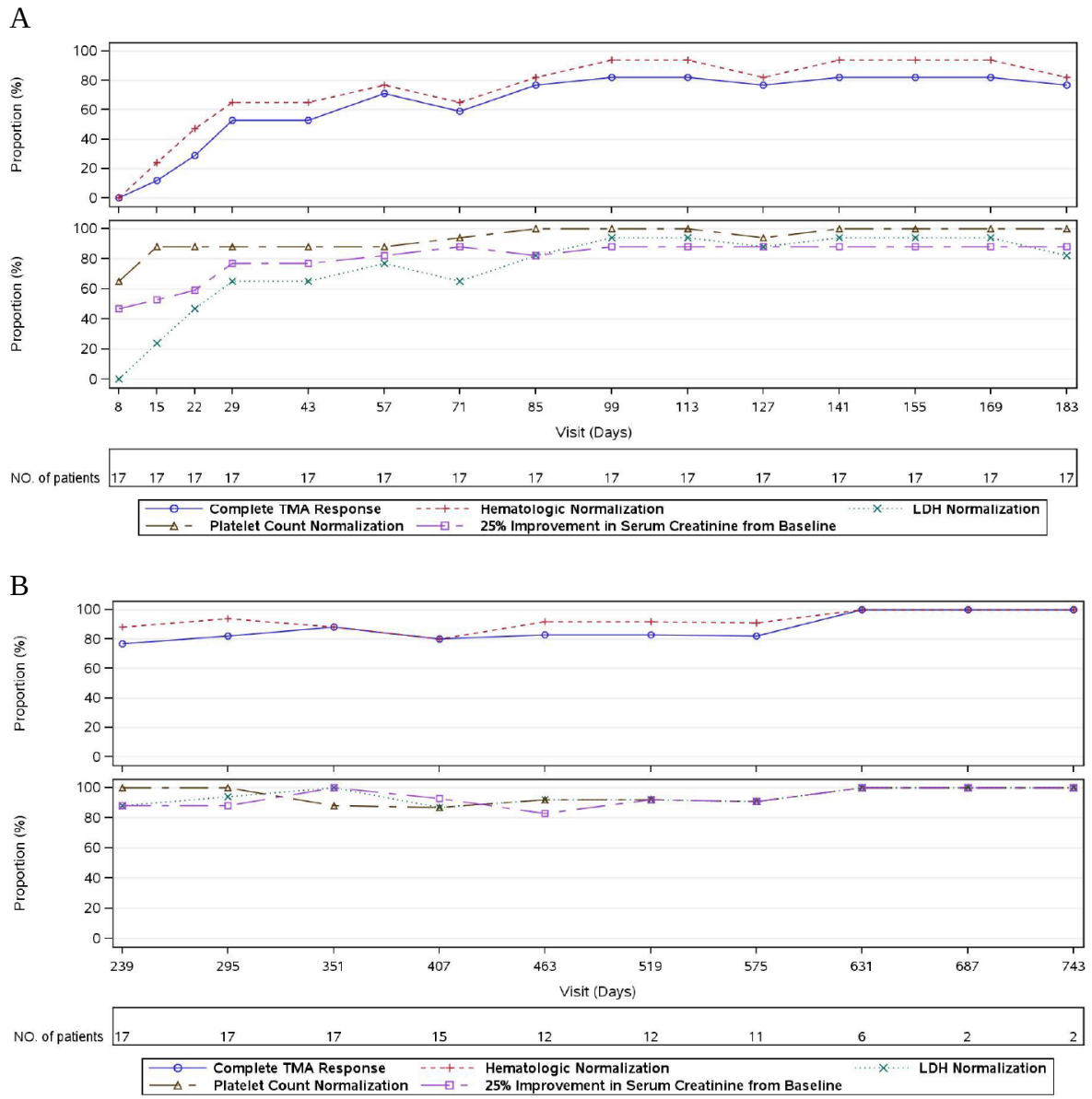


Abbildung 4-10: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen sowie einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration) und einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (A) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und (B) bis zum Ende der Studie im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab)

In Tabelle 4-67 sowie in Abbildung 4-10 ist zudem das vollständige TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 dargestellt. Alle mit Ravulizumab behandelten Patienten, bei denen sich während der initialen Evaluationsperiode ein vollständiges TMA-Ansprechen zeigte (14/18 Patienten), hatten dieses Ansprechen bis zum Tag 99 erreicht und bis auf eine Patienten zu einem Beobachtungszeitpunkt (Tag 127) auch bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode beibehalten. Die Ergebnisse der PP-Population entsprechen den hier gezeigten Ergebnissen des FA-Sets.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Tabelle 4-68: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Kaplan-Meier-Analyse) zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)	Eculizumab [b] C10-003 (ITT-Population, N = 22)
Median (Tage)	30,0	92,0
95 %-KI	22,0; 88,0	41,0; 261,0
Initiale Evaluationsperiode (Tag 183)		
Kaplan-Meier-Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion an Tag 183	0,82	0,67
Patienten unter Risiko/ Responder/ zensierte Patienten an Tag 183	3 / 14 / 1	6 / 14 / 2
Ende der Studie		
Kaplan-Meier-Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion zum Ende der Studie	1,00 (Tag 379)	0,72 (Tag 351) 0,72 (Tag 743)
Patienten unter Risiko/ Responder/ zensierte Patienten zum Ende der Studie	0 / 17 / 1 (Tag 379)	4 / 15 / 3 (Tag 351) 0 / 15 / 7 (Tag 743)

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen. Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, an dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Patienten, welche bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert.

a: Median und 95%-KI ermittelt anhand der Kaplan-Meier-Analyse umfassen Daten bis zum Tag 379.

b: Median und 95%-KI ermittelt anhand der Kaplan-Meier-Analyse umfassen Daten bis zum Tag 743.

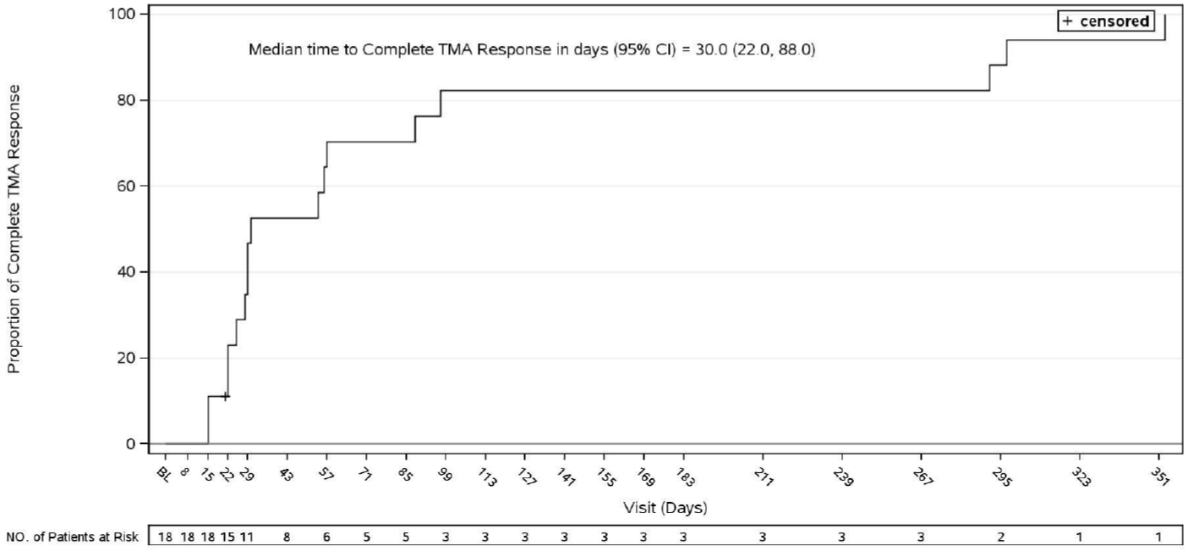


Abbildung 4-11: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1. Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert.

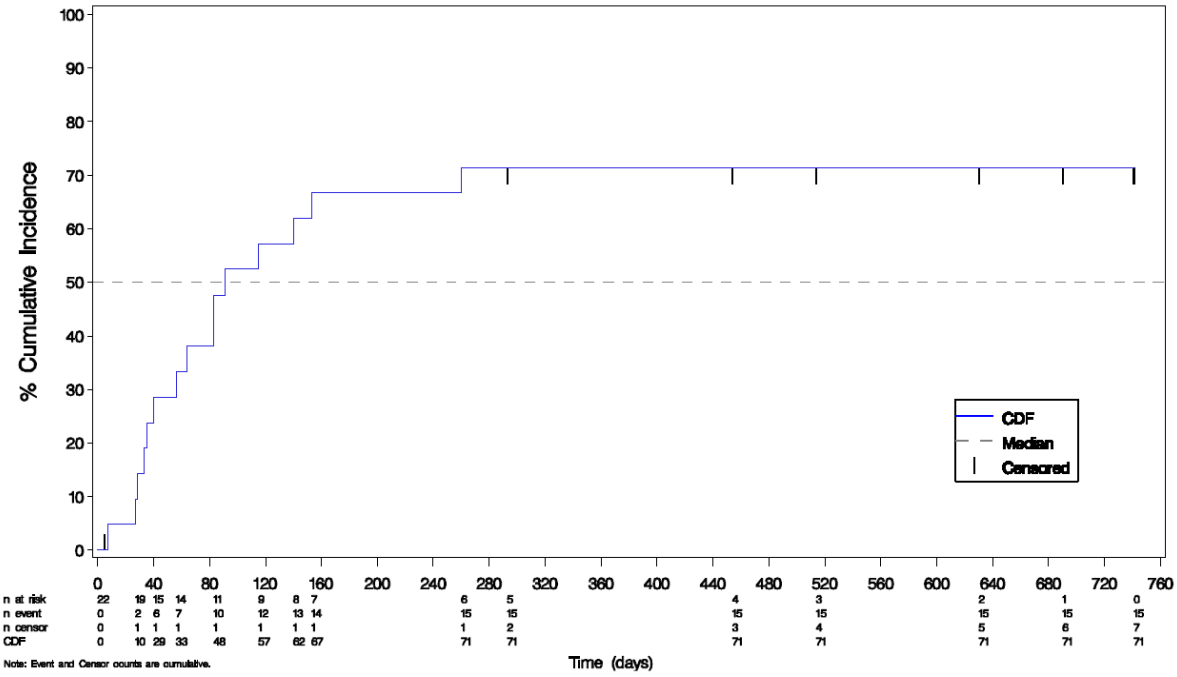


Abbildung 4-12 Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der Studie C10-003. Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag des letzten Studienbesuches zensiert.

Die kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve für Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 ist in Abbildung 4-11 und für Studie C10-003 in Abbildung 4-12 dargestellt. Wie in Tabelle 4-68 berichtet, ergab die Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 einen Median von 30,0 Tagen (95 %-KI = [22,0; 88,0]). Für die Studie C10-003 hingegen betrug der Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen 92,0 Tage (95 %-KI = [41,0; 261,0]). Somit wurde unter Behandlung mit Ravulizumab numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen erreicht. Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde der Endpunkt „Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen“ nicht erhoben, da diese Patienten vor Studieneintritt bereits mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden und stabile TMA-Parameteraufwiesen.

Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

Tabelle 4-69: Anteil der Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab [b] C10-003		
	n/N	Anteil, %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
Bis Tag 183	**FA-Set [c]**			**ITT-Population**		
Normalisierung der Thrombozytenzahl	17/18	94,4	72,7; 99,9	21/22	95,5	77,2; 99,9
Normalisierung der LDH-Konzentration	16/18	88,9	65,3; 98,6	18/22	81,8	59,7; 94,8
Verringerung der Serumkreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline	15/18	83,3	58,6; 96,4	16/22	72,7	49,8; 89,3
Ende der Studie						
Normalisierung der Thrombozytenzahl	17/18	94,4	72,7; 99,9	21/22	95,5	77,2; 99,9
Normalisierung der LDH-Konzentration	17/18	94,4	72,7; 99,9	20/22	90,9	70,8; 98,9
Verringerung der Serumkreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline	17/18	94,4	72,7; 99,9	16/22	72,7	49,8; 89,3

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab [b] C10-003		
	n/N	Anteil, %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
Die Patienten mussten die Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Anstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.						
a: Exaktes 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, welche kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.						
b: Exaktes 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt.						
c: Das FA-Set entspricht der PP-Population. Die PP-Population wurde als Patienten, welche 100 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert.						

In Tabelle 4-69 Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

Tabelle 4-69ist der Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode bzw. zum Ende der Studie die einzelnen Kriterien für das vollständige TMA-Ansprechen erfüllten, dargestellt. Eine Normalisierung der Thrombozytenzahl erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 94,4 % der Patienten (17/18 Patienten, 95 %-KI = [72,7; 99,9]) sowohl in der initialen Evaluationsperiode als auch zum Ende der Studie. In der Studie C10-003 kam es bei 95,5 % der Patienten (21/22 Patienten, 95 %-KI = [77,2; 99,9]) jeweils in beiden Beobachtungszeiträumen zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl. In der Ravulizumab-Studie zeigte sich bei 88,9 % der Patienten (16/18 Patienten, 95 %-KI = [65,3; 98,6]) eine Normalisierung der LDH-Konzentration bis Tag 183 bzw. bei 94,4 % der Patienten (17/18 Patienten, 95 %-KI = [72,7; 99,9]) bis zum Ende der Studie, während sich in der Eculizumab-Studie bei 81,8 % der Patienten (18/22 Patienten, 95 %-KI = [59,7; 94,8]) bis Tag 183 bzw. bei 90,9 % der Patienten (20/22 Patienten, 95 %-KI = [70,8; 98,9]) zum Ende der Studie die LDH-Konzentration normalisierte. Eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 83,3 % der Patienten (15/18 Patienten, 95 %-KI = [58,6; 96,4]) innerhalb der initialen Evaluationsperiode bzw. 94,4 % der Patienten (17/18 Patienten, 95 %-KI = [72,7; 99,9]) zum Ende der Studie. In der Studie C10-003 kam es bei 72,7 % der Patienten (16/22 Patienten, 95 %-KI = [49,8; 89,3]) bis Tag 183 sowie bis zum Ende der Studie zu einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Die PP-Population der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 entsprach dem FA-Set, sodass die Sensitivitätsanalyse identische Ergebnisse lieferte. Für die Normalisierung der LDH-Konzentration sowie die Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline zeigt sich somit ein numerisch größerer Anteil an Respondern für die Behandlung mit Ravulizumab. Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde die Normalisierung der drei Einzelkomponenten des vollständiges TMA-Ansprechens ebenfalls nicht erhoben, da diese Patienten vor Studieneintritt bereits 90 Tag mit Eculizumab behandelt wurden und keine TMA aufwiesen.

Indirekter Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen

Tabelle 4-70: Anzahl und Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab C10-003			p-Wert
	n/N	Anteil %	95 %-KI	n/N	Anteil %	95 %-KI	
Gematchte Populationen							
Vollständiges TMA-Ansprechen	13/16	81	57,0; 93,4	12/16	75	50,5; 89,8	1,000
Normalisierung Thrombozytenzahl	16/16	100	80,6; 100,0	16/16	100	80,6; 100,0	1,000
Normalisierung LDH-Konzentration	15/16	94	71,7; 98,9	13/16	81	57,0; 93,4	0,593
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatinin-konzentration relativ zur Baseline	14/16	88	64; 96,5	14/16	88	64,0; 96,5	1,000

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die p-Werte für kategoriale Variablen basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

In Tabelle 4-70 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten der gematchten Populationen mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) dargestellt. Es erreichten an Tag 183 unter Behandlung mit Ravulizumab 13/16 Patienten (81 %, 95 %-KI = [57,0; 93,4]) und unter Behandlung mit Eculizumab 12/16 Patienten (75 %, 95 %-KI = [50,5; 89,8]) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Somit wurde bei der Mehrzahl der mit einem Komplementinhibitor behandelten Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen erzielt. Dabei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt (p = 1,000).

Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

In Tabelle 4-70 sind zudem die Anzahl und der Anteil an Patienten der gematchten

Populationen mit Normalisierung der entsprechenden Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) dargestellt. In den gematchten Populationen beider Studien zeigten jeweils alle Patienten (jeweils 16/16 Patienten, 100 %, 95 %-KI = [80,6; 100,0]) an Tag 183 eine Normalisierung der Thrombozytenzahl (p = 1,000). Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigte sich in der Analyse der gematchten Populationen in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 bei 15/16 Patienten (94 %, 95 %-KI = [71,7; 98,9]) und in der Studie C10-003 bei 13/16 Patienten (81 %, 95 %-KI = [57,0; 93,4]) (p = 0,593). In den gematchten Populationen kam es zum Ende der initialen Evaluationsperiode außerdem sowohl in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 als auch in der Studie C10-003 jeweils bei 14/16 Patienten (88 %, 95 %-KI = [64,0; 96,5]) zu einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (p = 1,000). Insgesamt wurde somit unter Therapie mit einem Komplementinhibitor bei der Mehrzahl der Patienten eine Normalisierung der einzelnen Parameter einer TMA ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab beobachtet.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Tabelle 4-71: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (gematchte Populationen; Kaplan-Meier-Analyse) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003		p-Wert
	Wert	95 %-KI	Wert	95 %-KI	
Gematchte Populationen (N = 16)					
Median (Tage)	42,0	28,0; 291,0	87,0	40,0; 356,0	0,091
Kumulativer Hazard-Schätzer	0,813	0,480; 0,932	0,750	0,416; 0,893	

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test.

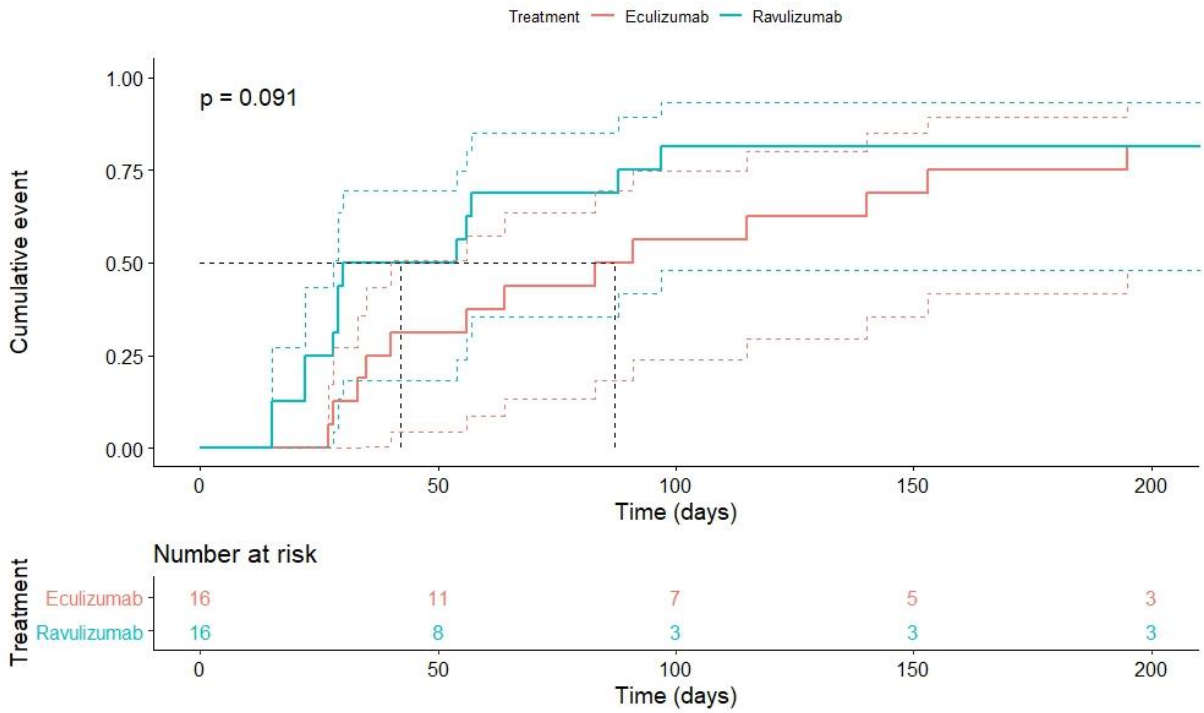


Abbildung 4-13: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der gematchten Populationen der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab). Mit dem Log-Rank-Test wurde ein p-Wert von 0,091 für den Unterschied zwischen den Studienpopulationen berechnet.

Die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 bzw. C10-003 sind in Tabelle 4-71 und Abbildung 4-13 dargestellt. In der Ravulizumab-Studie lag die mediane Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen bei 42,0 Tagen (95 %-KI = [28,0; 291,0]), während in der Eculizumab-Studie der Median 87,0 Tage (95 %-KI = [40,0; 356,0]) betrug (p = 0,091). Es wurde für die Ravulizumab-Studie ein kumulativer Hazard-Schätzer von 0,813 (95 %-KI = [0,480; 0,932]) und für die Eculizumab-Studie von 0,750 (95 %-KI = [0,416; 0,893]) ermittelt. Somit besteht für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Eculizumab-Therapie ein deutlicher numerischer Vorteil im Hinblick auf die Zeit bis zum Erreichen des vollständigen TMA-Ansprechens, der sich in einem statistischen Trend widerspiegelte.

Gesamtschau der Ergebnisse

Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor wurde bei der Mehrzahl der pädiatrischen aHUS-Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen und damit der primäre Endpunkt erreicht. Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 und C10-003 zeigten zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 78 % der Patienten (14/18 Patienten) unter Ravulizumab-Behandlung und 64 % der Patienten (14/22 Patienten)

unter Eculizumab-Therapie ein vollständiges TMA-Ansprechen. Zum Ende der Extensionsperiode (Datenschnitt nach 52 Studienwochen) zeigten in der Ravulizumab-Studie sogar 94 % der Patienten (17/18 Patienten), in der Eculizumab-Studie jedoch weiterhin nur 68 % der Patienten (15/22 Patienten) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen erreichten nach 26-wöchiger Behandlung (Tag 183) mit Ravulizumab 81 % der Patienten (13/16 Patienten) bzw. mit Eculizumab 75 % der Patienten (12/16 Patienten) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Dabei zeigte sich hinsichtlich der Anzahl der pädiatrischen Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zwischen einer Therapie mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 1,000).

Im deskriptiven Vergleich erreichten die Patienten in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) im Vergleich zu Patienten in der Studie C10-003 (Eculizumab) (Median = 92 Tage) in etwa einem Drittel der Zeit (Median = 30 Tage) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Im indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen spiegelte sich dieser numerische Vorteil von Ravulizumab in der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen in einem statistischen Trend wider (p = 0,091). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen unter der Behandlung mit Ravulizumab 42,0 Tage (95 %-KI = [28,0; 291,0]), während die Patienten unter Eculizumab-Therapie im Median erst nach 87,0 Tagen (95 %-KI = [40,0; 356,0]) ein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten.

Die Betrachtung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) zeigte unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor ebenfalls mehrheitlich eine Normalisierung der für eine TMA charakteristischen Parameter. Dabei wurden im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab festgestellt.

Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurde der Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ nicht erhoben, da diese Patienten vor Studieneintritt bereits mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden und unter der Therapie klinische Evidenz für das Ansprechen auf Eculizumab bestätigt durch normalisierte sowie stabile laborchemische TMA-Parameter zeigten. Zudem handelte es sich bei dem normalisierten Zustand der TMA-Parameter bei den Patienten dieser Kohorte um ein obligatorisches Einschlusskriterium der Studie.

Erwachsene Patienten

Deskriptiver Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und modifizierter Version des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab [b] C10-004		
	n/N	Anteil; %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
	FA-Set			ITT-Population		
Vollständiges TMA-Ansprechen, Tag 183	30/56	53,6	39,6; 67,5	23/41 [e]	56,1 [e]	39,7; 72,5 [e]
Vollständiges TMA-Ansprechen, Ende der Studie	31/56	55,4	41,4; 69,3	26/41	63,4	46,9; 77,9
Modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens, Tag 183	32/56	57,1	43,3; 71,0	–	–	–
Modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens, Ende der Studie	33/56	58,9	45,2; 72,7	–	–	–
	PP-Population [c]			PP-Population [d]		
Vollständiges TMA-Ansprechen, Tag 183	22/44	50,0	34,1; 65,9	–	–	–
Vollständiges TMA-Ansprechen, Ende der Studie	23/44	52,3	36,4; 68,2	–	–	–
Modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens, Tag 183	24/44	54,5	38,7; 70,4	–	–	–
Modifizierte	25/44	56,8	41,0; 72,6	–	–	–

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab [b] C10-004		
	n/N	Anteil; %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
Version des vollständigen TMA-Ansprechens, Ende der Studie						

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens gilt nur für Patienten, die zu Beginn der Behandlung, d.h. innerhalb von 5 Tagen vor der Behandlung mit Ravulizumab, dialysiert wurden. Bei diesen Patienten wurde das Kriterium, das eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration im Vergleich zum Baseline-Wert von ≥ 25 % erfordert, durch eine Änderung des Dialysestatus, d.h. von dialysepflichtig bei der Baseline zu nicht mehr dialysepflichtig (für mindestens 4 Wochen aufrechterhalten), ersetzt. Die Definition des vollständigen TMA-Ansprechens blieb für alle anderen Patienten unverändert.

a: 95 %-KI basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur. Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, welche kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

b: Exaktes 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt. Vollständiges TMA-Ansprechen wurden im klinischen Studienbericht als Sensitivitätsanalyse erhoben und dort als modifiziertes vollständiges TMA-Ansprechen bezeichnet.

c: Die PP-Population wurde als Patienten, welche 100 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert.

d: Die PP-Population wurde als Patienten, welche ≥ 80 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert.

e: Post-hoc-Analyse des vollständigen TMA-Ansprechens mit dem 95%-KI basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur, um eine sich entsprechende Methodik zwischen den Studien zu verwenden.

In Tabelle 4-72 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen der in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 untersuchten erwachsenen Patienten dargestellt. Im FA-Set erreichten in der Ravulizumab-Studie in der initialen Evaluationsperiode 53,6 % der Patienten (30/56 Patienten, 95 %-KI = [39,6; 67,5]) (Tag 183) und zum Ende der Studie 55,4 % der Patienten (31/56 Patienten, 95 %-KI = [41,4; 69,3]) vollständiges TMA-Ansprechen, während in der ITT-Population der Eculizumab-Studie an Tag 183 56,1 % der Patienten (23/41 Patienten, 95 %-KI = [39,7; 72,5]) und zum Ende der Studie 63,4 % der Patienten (26/41 Patienten, 95 %-KI = [46,9; 77,9]) die Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten.

In Tabelle 4-72 sind zudem die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen dargestellt. Es wurde in der Studie ALXN1210-aHUS-311 eine Sensitivitätsanalyse mit einer modifizierten Version des vollständigen TMA-Ansprechens vorgenommen, bei der für Patienten, die zur Baseline

Dialyse benötigten, gegenüber nicht-dialysierten Patienten abweichende Kriterien für das vollständige TMA-Ansprechen angewendet wurden. Dabei erfüllten 57,1 % der Patienten (32/56 Patienten, 95 %-KI = [43,3; 71,0]) in der initialen Evaluationsperiode bzw. 58,9 % der Patienten (33/56 Patienten, 95 %-KI = [45,2; 72,7]) bis zum Ende der Studie die Kriterien der modifizierten Version des vollständigen TMA-Ansprechens. Für die Studie C10-004 wurde eine entsprechende Sensitivitätsanalyse nicht vorgenommen. Als weitere Sensitivitätsanalyse wurden in der Ravulizumab-Studie die Daten der PP-Population analysiert. In der PP-Population zeigten zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 50,0 % der Patienten (22/44 Patienten, 95 %-KI = [34,1; 65,9]) ein vollständiges TMA-Ansprechen und 54,5 % der Patienten (24/44 Patienten, 95 %-KI = [38,7; 70,4]) erfüllten die Kriterien der modifizierten Version des vollständigen TMA-Ansprechens. Zum Ende der Studie zeigten 52,3 % der Patienten (23/44 Patienten, 95 %-KI = [36,4; 68,2]) ein vollständiges TMA-Ansprechen und 56,8 % der Patienten (25/44 Patienten, 95 %-KI = [41,0; 72,6]) erfüllten die Kriterien der modifizierten Version des vollständigen TMA-Ansprechens. In der Eculizumab-Studie wurden die Daten der PP-Population nicht separat analysiert.

Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)

Studientag	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)			Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311 (PP-Population [b], N = 44)		
	n/m	Anteil; %	95 %-KI	n/m	Anteil, %	95 %-KI
Tag 8	4/53	7,5	2,1; 18,2	3/43	7,0	1,5; 19,1
Tag 15	10/53	18,9	9,4; 32,0	7/43	16,3	6,8; 30,7
Tag 22	18/53	34,0	21,5; 48,3	12/43	27,9	15,3; 43,7
Tag 29	19/53	35,8	23,1; 50,2	12/43	27,9	15,3; 43,7
Tag 43	22/53	41,5	28,1; 55,9	14/43	32,6	19,1; 48,5
Tag 57	22/53	41,5	28,1; 55,9	14/43	32,6	19,1; 48,5
Tag 71	23/53	43,4	29,8; 57,7	17/43	39,5	25,0; 55,6
Tag 85	27/52	51,9	37,6; 66,0	19/42	45,2	29,8; 61,3
Tag 99	28/51	54,9	40,3; 68,9	20/41	48,8	32,9; 64,9
Tag 113	27/50	54,0	39,3; 68,2	19/41	46,3	30,7; 62,6
Tag 127	24/50	48,0	33,7; 62,6	17/41	41,5	26,3; 57,9
Tag 141	26/50	52,0	37,4; 66,3	20/41	48,8	32,9; 64,9
Tag 155	25/50	50,0	35,5; 64,5	20/41	48,8	32,9; 64,9
Tag 169	28/50	56,0	41,3; 70,0	22/41	53,7	37,4; 69,3
Tag 183	26/49	53,1	38,3; 67,5	20/41	48,8	32,9; 64,9
Tag 239	14/33	42,4	25,5; 60,8	10/27	37,0	19,4; 57,6

Studientag	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)			Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311 (PP-Population [b], N = 44)		
	n/m	Anteil; %	95 %-KI	n/m	Anteil, %	95 %-KI
Tag 295	10/26	38,5	20,2; 59,4	6/21	28,6	11,3; 52,2
Tag 351	8/20	40,0	19,1; 63,9	5/16	31,3	11,0; 58,7
Tag 407	7/15	46,7	21,3; 73,4	5/12	41,7	15,2; 72,3
Tag 463	4/11	36,4	10,9; 69,2	4/11	36,4	10,9; 69,2
Tag 519	2/7	28,6	3,7; 71,0	2/7	28,6	3,7; 71,0

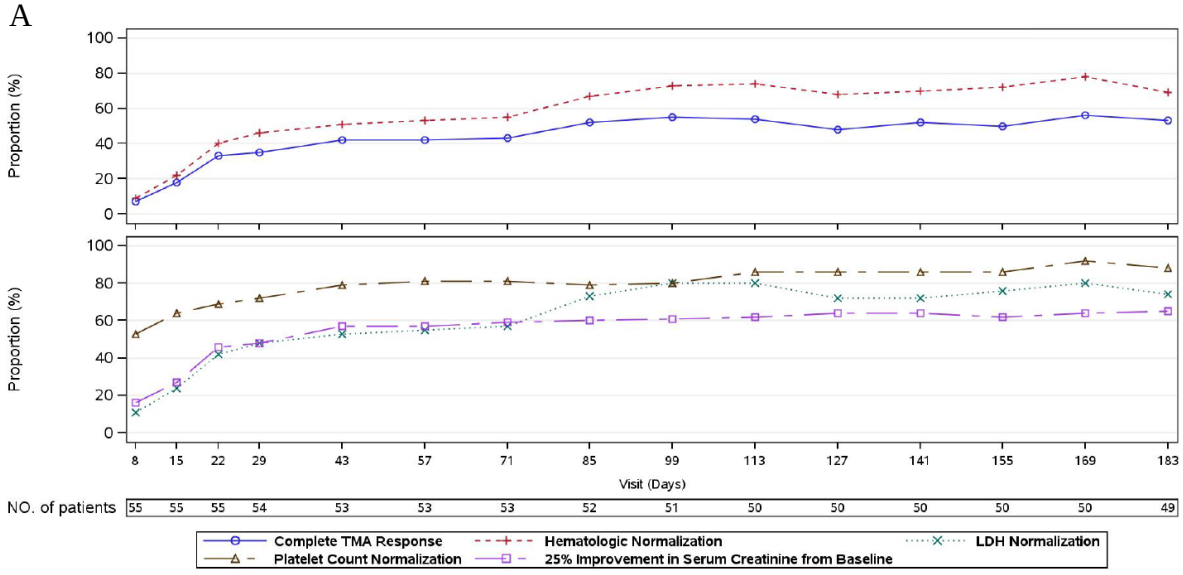
m = Anzahl der Patienten, bei denen zur jeweiligen Studienvisite die Möglichkeit eines bestätigten Ergebnisses bestand

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

a: Exaktes 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt. Patienten wurden erst als Responder kategorisiert, wenn zu einem späteren Zeitpunkt ein bestätigtes Ergebnis vorlag.

b: Die PP-Population wurde als Patienten, welche 100 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert.

A



B

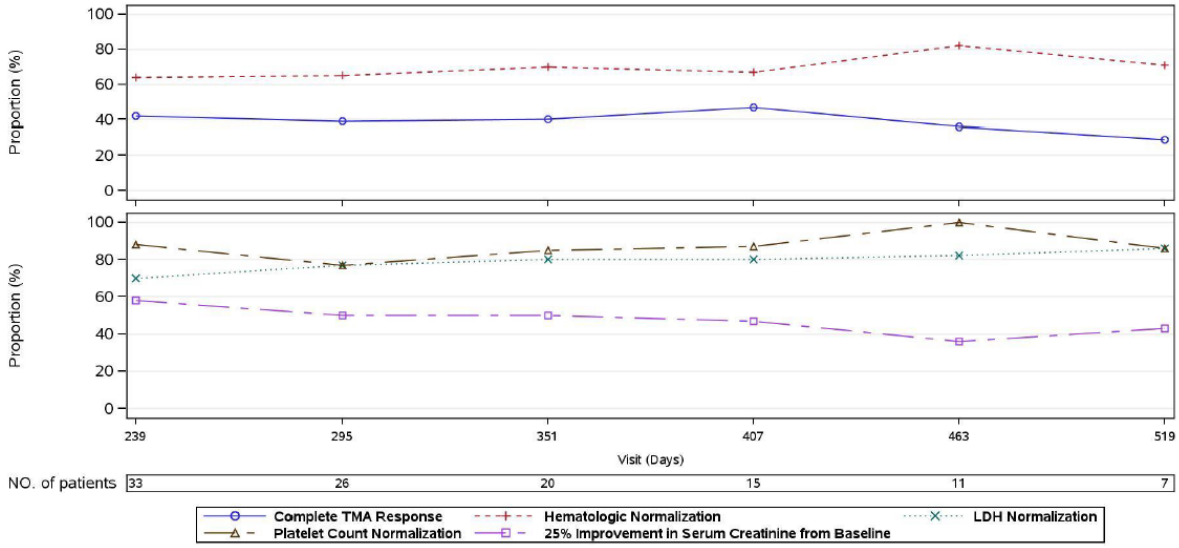


Abbildung 4-14: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen sowie einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH-Konzentration) und einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (A) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und (B) in der Extensionsperiode im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)

In Tabelle 4-73 sowie in Abbildung 4-14 ist zudem das vollständige TMA-Ansprechen im zeitlichen Verlauf für die Studie ALXN1210-aHUS-311 dargestellt. Alle Patienten, bei denen sich im Laufe der Behandlung mit Ravulizumab ein vollständiges TMA-Ansprechen zeigte, erreichten dies bis zum Tag 141.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Tabelle 4-74: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Kaplan-Meier-Analyse) zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)	Eculizumab [b] C10-004 (ITT-Population, N = 41)
Median (Tage)	86,0	113,0
95 %-KI	42,0; n. b.	70,0; 226,0
Initialen Evaluationsperiode (Tag 183)		
Kaplan-Meier-Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion an Tag 183	0,59	0,59
Patienten unter Risiko/ Responder/ zensierte Patienten an Tag 183	19 / 31 / 9	15 / 24 / 3
Ende der Studie		

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)	Eculizumab [b] C10-004 (ITT-Population, N = 41)
Kaplan-Meier-Schätzer der kumulativen Verteilungsfunktion zum Ende der Studie	0,59	0,65
Patienten unter Risiko/ Responder/ zensierte Patienten zum Ende der Studie	0 / 31 / 25	0 / 26 / 15

n. b. – nicht bestimmbar. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Ereignis konnte die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht bestimmt werden.

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen. Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, an dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert.

a: Median und 95 %-KI ermittelt anhand der Kaplan-Meier-Analyse umfassen Daten bis zum Tag 575 (Ende der Studie).

b: Median und 95 %-KI ermittelt anhand der Kaplan-Meier-Analyse umfassen Daten bis zum Tag 743 (Ende der Studie).

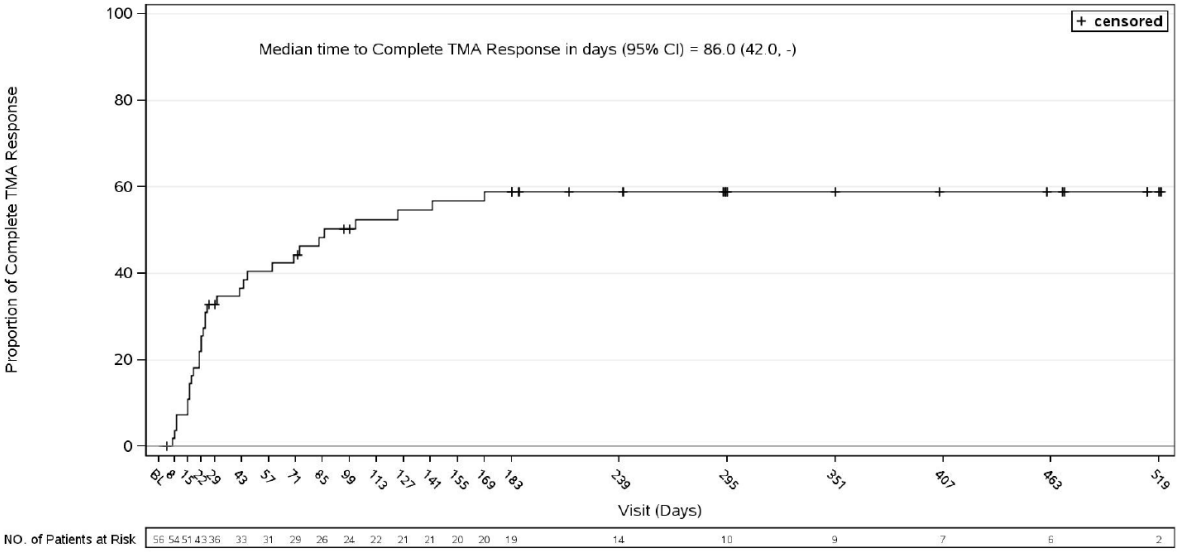


Abbildung 4-15: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der Studie ALXN1210-aHUS-311. Patienten, welche bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, wurden am Tag der letzten Studienvisite zensiert.

Die kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen für Studie ALXN1210-aHUS-311 ist in Abbildung 4-15 dargestellt. Wie in Tabelle 4-74 berichtet, ergab die Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen in der Studie ALXN1210-aHUS-311 einen Median von 86,0 Tagen (95 %-KI = [42,0; n.b.]). In der Studie C10-004 hingegen wurde der Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen mit 113,0 Tagen (95 %-KI = [70,0; 226,0]) analysiert. Somit erreichten auch erwachsene aHUS-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

Tabelle 4-75: Anteil der Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab [b] C10-004		
	n/N	Anteil; %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
Tag 183	**FA-Set**			**ITT-Population**		
Normalisierung Thrombozytenzahl	47/56	83,9	73,4; 94,4	40/41 [e]	97,6 [e]	91,6; 100,0 [e]
Normalisierung LDH-Konzentration	43/56	76,8	64,8; 88,7	37/41 [e]	90,2 [e]	79,9; 100,0 [e]
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatininkonzen-tration relativ zur Baseline	33/56	58,9	45,2; 72,7	25/41 [e]	61,0 [e]	44,8; 77,1 [e]
Ende der Studie	**FA-Set**			**ITT-Population**		
Normalisierung Thrombozytenzahl	48/56	85,7	75,7; 95,8	41/41	100,0	91,4; 100,0
Normalisierung LDH-Konzentration	44/56	78,6	66,9; 90,2	40/41	97,6	87,1; 99,9
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatininkonzen-tration relativ zur Baseline	33/56	58,9	45,2; 72,7	–	–	–
Tag 183	**PP-Population [c]**			**PP-Population [d]**		
Normalisierung Thrombozytenzahl	39/44	88,6	78,1; 99,2	–	–	–

Statistik	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab [b] C10-004		
	n/N	Anteil; %	95 %-KI	n/N	Anteil, %	95 %-KI
Normalisierung LDH-Konzentration	34/44	77,3	63,8; 90,8	–	–	–
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatininkonzen-tration relativ zur Baseline	25/44	56,8	41,0; 72,6	–	–	–
Ende der Studie	**PP-Population [c]**			**PP-Population [d]**		
Normalisierung Thrombozytenzahl	40/44	90,9	81,3; 100,5	–	–	–
Normalisierung LDH-Konzentration	35/44	79,5	66,5; 92,6	–	–	–
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatininkonzen-tration relativ zur Baseline	25/44	56,8	41,0; 72,6	–	–	–

Die Patienten müssen die Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Anstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

a: 95 %-KI basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur. Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, welche kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

b: Exaktes 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt.

c: Die PP-Population wurde als Patienten, welche 100 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert.

d: Die PP-Population wurde als Patienten, welche ≥ 80 % der geplanten Infusionen erhalten haben, definiert.

e: Post-hoc-Analyse des vollständigen TMA-Ansprechens mit dem 95%-KI basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur, um eine sich entsprechende Methodik zwischen den Studien zu verwenden.

In Tabelle 4-75 ist der Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode bzw. am Ende der Studie die einzelnen Kriterien für das vollständige TMA-Ansprechen erfüllten, dargestellt. Eine Normalisierung der Thrombozytenzahl zeigte sich in der Studie ALXN1210-aHUS-311 zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 83,9 % der Patienten (47/56 Patienten, 95 %-KI = [73,4; 94,4]) und zum Studienende bei 85,7 % der Patienten (48/56 Patienten, 95 %-KI = [75,7; 95,8]). In der Studie C10-004 erreichten zum Ende der initialen Evaluationsperiode 97,6 % der Patienten (40/41 Patienten, 95 %-KI = [91,6; 100,0])

bzw. zum Ende der Studie alle Patienten (41/41 Patienten, 95 %-KI = [91,4; 100,0]) eine Normalisierung der Thrombozytenzahl. Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zeigte sich in der Ravulizumab-Studie an Tag 183 bei 76,8 % der Patienten (43/56 Patienten, 95 %-KI = [64,8; 88,7]) und zum Studienende bei 78,6 % der Patienten (44/56 Patienten, 95 %-KI = [66,9; 90,2]), wohingegen in der Eculizumab-Studie 90,2 % der Patienten (37/41 Patienten, 95 %-KI = [79,9; 100,0]) am Ende der initialen Evaluationsperiode bzw. 97,6 % der Patienten (40/41 Patienten, 95 %-KI = [87,1; 99,9]) am Ende der Studie eine normalisierte LDH-Konzentration aufwiesen. Eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % zeigten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 sowohl am Ende der initialen Evaluationsperiode als auch am Ende der Studie 58,9 % der Patienten (33/56 Patienten, 95 %-KI = [45,2; 72,7]), während in der Studie C10-004 an Tag 183 61,0 % der Patienten (25/41 Patienten, 95 %-KI = [44,8; 77,1]) dieses Kriterium erfüllten.

In der PP-Population wurde in der Studie ALXN1210-aHUS-311 zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 88,6 % der Patienten (39/44 Patienten, 95 %-KI = [78,1; 99,2]) bzw. zum Ende der Studie bei 90,9 % der Patienten (40/44 Patienten, 95 %-KI = [81,3; 100,5]) eine Normalisierung der Thrombozytenzahl festgestellt. Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zeigte sich an Tag 183 bei 77,3 % der Patienten (34/44 Patienten, 95 %-KI = [63,8; 90,8]) und zum Ende der Studie bei 79,5 % der Patienten (35/44 Patienten, 95 %-KI = [66,5; 92,6]). Eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline zeigten sowohl am Ende der initialen Evaluationsperiode als auch am Ende der Studie 56,8 % der Patienten (25/44 Patienten, 95 %-KI = [41,0; 72,6]). Die Analyse der PP-Population wurde in der Studie C10-004 nicht vorgenommen.

Indirekter Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen

Tabelle 4-76: Anzahl und Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004			p-Wert
	n/N	Anteil %	95 %-KI	n/N	Anteil %	95 %-KI	
Gematchte Populationen							
Vollständiges TMA-Ansprechen	22/36	61	44,9: 75,2	22/36	61	44,9: 75,2	1,000
Normalisierung Thrombozytenzahl	31/36	86	71,3; 93,9	35/36	97	85,8; 99,5	0,201
Normalisierung LDH-Konzentration	30/36	83	68,1; 92,1	32/36	89	74,7; 95,6	0,733
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatinin-	24/36	67	50,3; 79,8	24/36	67	50,3; 79,8	1,000

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004			p-Wert
	n/N	Anteil %	95 %-KI	n/N	Anteil %	95 %-KI	
konzentration relativ zur Baseline							
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren							
Vollständiges TMA-Ansprechen	24/34	71	53,8; 83,2	20/34	59	42,2; 73,6	0,446
Normalisierung Thrombozytenzahl	31/34	91	77; 97	33/34	97	85,1; 99,5	0,606
Normalisierung LDH-Konzentration	29/34	85	69,9; 93,6	30/34	88	73,4; 95,3	1,000
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatinin-konzentration relativ zur Baseline	27/34	79	63,2; 89,7	22/34	65	47,9; 78,5	0,280
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten							
Vollständiges TMA-Ansprechen	23/34	68	50,8; 80,9	20/34	59	42,2; 73,6	0,615
Normalisierung Thrombozytenzahl	32/34	94	80,9; 98,4	33/34	97	85,1; 99,5	1,000
Normalisierung LDH-Konzentration	31/34	91	77; 97	30/34	88	73,4; 95,3	1,000
≥ 25 % Verringerung der Serumkreatinin-konzentration relativ zur Baseline	25/34	74	56,9; 85,4	22/34	65	47,9; 78,5	0,600

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

In Tabelle 4-76 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten der gematchten Populationen mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) dargestellt. Es erreichten an Tag 183 sowohl unter Behandlung mit Ravulizumab als auch unter Eculizumab-

Therapie 22/36 Patienten (61 %, 95 %-KI = [44,9; 75,2]) ein vollständiges TMA-Ansprechen (p = 1,000). Somit wurde bei der Mehrzahl der mit einem Komplementinhibitor behandelten Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen erzielt. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt.

Zudem wurden Sensitivitätsanalysen für das vollständige TMA-Ansprechen durchgeführt. Die Betrachtung der gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren zeigte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 eine Anzahl von 24/34 Patienten (71 %, 95 %-KI = [53,8; 83,2]) und in der Studie C10-004 von 20/34 Patienten (59 %, 95 %-KI = [42,2; 73,6]) mit vollständigem TMA-Ansprechen (p = 0,446). Für die gematchten Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten wurde ein vollständiges TMA-Ansprechen in der Ravulizumab-Studie bei 23/34 Patienten (68 %, 95 %-KI = [50,8; 80,9]) und in der Eculizumab-Studie bei 20/34 Patienten (59 %, 95 %-KI = [42,2; 73,6]) festgestellt (p = 0,615). Damit bestätigten die Sensitivitätsanalysen die für die gematchten Gesamtpopulationen erzielten Ergebnisse.

Analyse der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

In Tabelle 4-76 sind zudem die Anzahl und der Anteil an Patienten der gematchten Populationen mit Normalisierung der entsprechenden Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) dargestellt. In den gematchten Gesamtpopulationen zeigten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 31/36 Patienten (86 %, 95 %-KI = [71,3; 93,9]) und in der Studie C10-004 35/36 Patienten (97 %, 95 %-KI = [85,8; 99,5]) an Tag 183 eine Normalisierung der Thrombozytenzahl (p = 0,201). Die Sensitivitätsanalyse für die gematchten Populationen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren wurde unter Ravulizumab-Behandlung bei 31/34 Patienten (91 %, 95 %-KI = [77; 97]) und unter Eculizumab-Behandlung bei 33/34 Patienten (97 %, 95 %-KI = [85,1; 99,5]) eine Normalisierung der Thrombozytenzahl festgestellt (p = 0,606). In den gematchten Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten kam es in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 32/34 Patienten (94 %, 95 %-KI = [80,9; 98,4]) und in der Studie C10-004 bei 33/34 Patienten (97 %, 95 %-KI = [85,1; 99,5]) zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl (p = 1,000).

Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigte sich in der Analyse der gematchten Populationen in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 30/36 Patienten (83 %, 95 %-KI = [68,1; 92,1]) und in der Studie C10-004 bei 32/36 Patienten (89 %, 95 %-KI = [74,7; 95,6]) (p = 0,733). In den gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren wurde unter Ravulizumab-Behandlung bei 29/34 Patienten (85 %, 95 %-KI = [69,9; 93,6]) und unter Eculizumab-Behandlung bei 30/34 Patienten (88 %, 95 %-KI = [73,4; 95,3]) eine Normalisierung der LDH-Konzentration festgestellt (p = 1,000). Die gematchten Populationen unter Ausschluss der verstorbenen Patienten zeigten in der Ravulizumab-Studie bei 31/34 Patienten (91 %, 95 %-KI = [77; 97]) und in der Eculizumab-Studie bei 30/34 Patienten (88 %, 95 %-KI = [73,4; 95,3]) eine Normalisierung der LDH-Konzentration (p = 1,000).

In den gematchten Populationen kam es zum Ende der initialen Evaluationsperiode in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 außerdem bei jeweils 24/36 Patienten (67 %, 95 %-KI = [50,3; 79,8]) zu einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (p = 1,000). In den gematchten Populationen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren wurde in der Ravulizumab-Studie bei 27/34 Patienten (79 %, 95 %-KI = [63,2; 89,7]) und in der Eculizumab-Studie bei 22/34 Patienten (65 %, 95 %-KI = [47,9; 78,5]) eine entsprechende Verringerung der Serumkreatininkonzentration beobachtet (p = 0,280). In den gematchten Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten wurde unter Behandlung mit Ravulizumab bei 25/34 Patienten (74 %, 95 %-KI = [56,9; 85,4]) und unter Eculizumab-Therapie bei 22/34 Patienten (65 %, 95 %-KI = [47,9; 78,5]) eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline festgestellt (p = 0,600).

Insgesamt wurde somit unter Therapie mit einem Komplementinhibitor bei der Mehrzahl der Patienten eine Normalisierung der Parameter der TMA ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab beobachtet. Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Tabelle 4-77: Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (gematchte Populationen; Kaplan-Meier-Analyse) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		Eculizumab C10-004		p-Wert
	Wert	95 %-KI	Wert	95 %-KI	
Gematchte Populationen (N = 36)					
Median (Tage)	78,0	30,0; 183,0	98,5	69,0; 362,0	0,18
Kumulativer Hazard-Schätzer	0,748	0,545; 0,860	0,639	0,442; 0,766	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren (N = 34)					
Median (Tage)	52,5	24,0; 124,0	111,5	69,0; 387,0	0,011
Kumulativer Hazard-Schätzer	0,844	0,650; 0,930	0,618	0,414; 0,751	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (N = 34)					
Median (Tage)	71,5	25,0; 169,0	111,5	83,0; 367,0	0,094
Kumulativer Hazard-Schätzer	0,765	0,569; 0,872	0,618	0,414; 0,751	

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Log-Rank-Test.

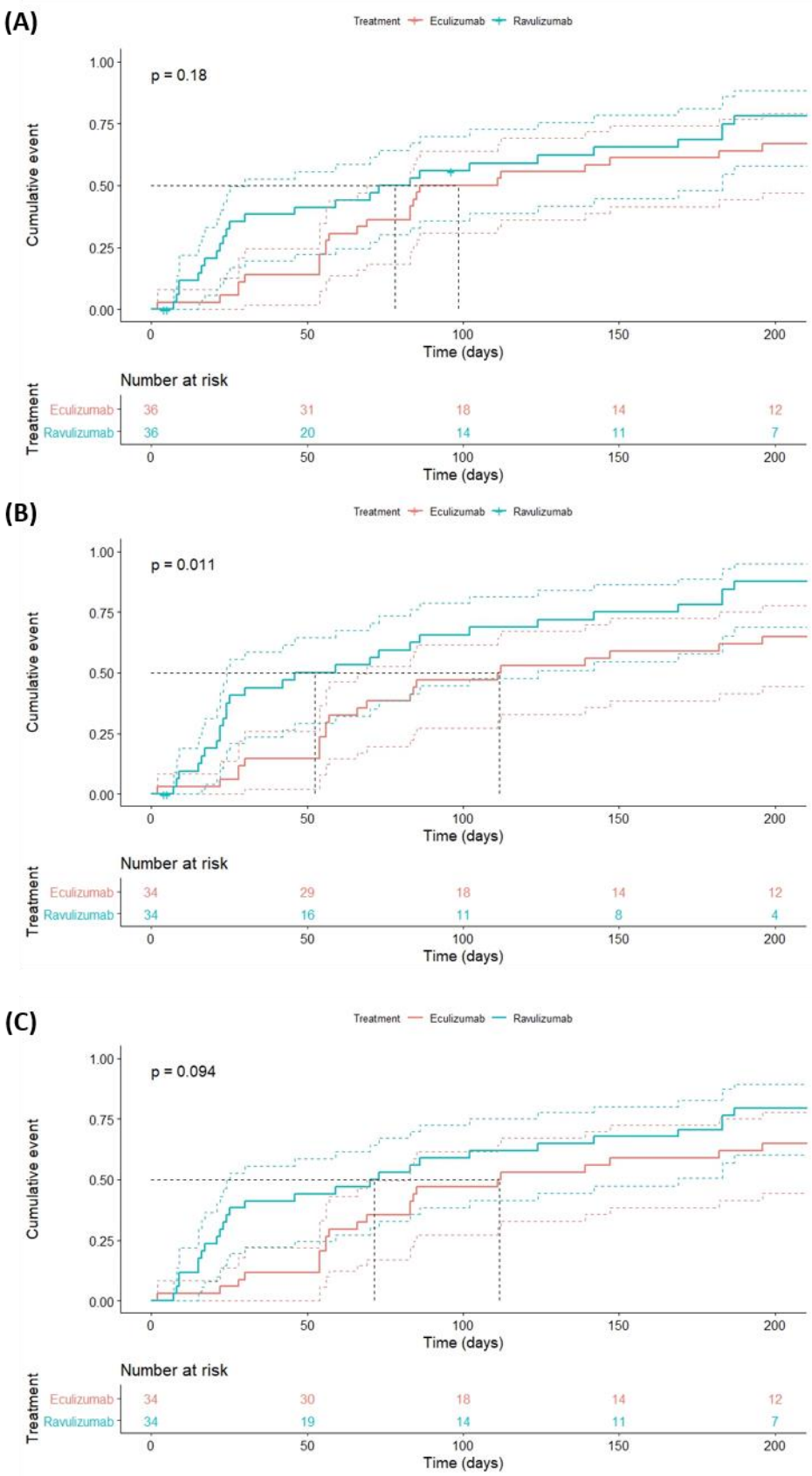

(A)
Treatment Eculizumab Ravulizumab
p = 0.18
Cumulative event
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
50
100
150
200
Time (days)
Number at risk
Treatment
Eculizumab 36 31 18 14 12
Ravulizumab 36 20 14 11 7
(B)
Treatment Eculizumab Ravulizumab
p = 0.011
Cumulative event
Time (days)
Number at risk
Treatment
Eculizumab 34 29 18 14 12
Ravulizumab 34 16 11 8 4
(C)
Treatment Eculizumab Ravulizumab
p = 0.094
Cumulative event
Time (days)
Number at risk
Treatment
Eculizumab 34 30 18 14 12
Ravulizumab 34 19 14 11 7

Abbildung 4-16: Kumulative Kaplan-Meier-Verteilungskurve der Zeit (in Tagen) bis zum vollständigen TMA-Ansprechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) in (A) den gematchten Gesamtpopulationen (Während der initialen Evaluationsperiode wurden drei Patienten zensiert, da sie verstorben waren.), (B) den gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren und (C) den gematchten Populationen unter Ausschluss von im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten. Die p-Werte für den Unterschied zwischen den Studienpopulationen wurden mit dem Log-Rank-Test berechnet.

Die kumulativen Kaplan-Meier-Verteilungskurven für die Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 der gematchten Gesamtpopulationen sowie der gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten sind in Abbildung 4-16 dargestellt. Wie in Tabelle 4-77 berichtet, ergab die Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen der gematchten Gesamtpopulationen der Studie ALXN1210-aHUS-311 einen Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen von 78,0 Tagen (95 %-KI = [30,0; 183,0]) und für die Studie C10-004 von 98,5 Tagen (95 %-KI = [69,0; 362,0]). Damit erreichten die Patienten unter Ravulizumab-Behandlung numerisch schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als die mit Eculizumab behandelten Patienten. Dieser Unterschied zwischen den gematchten Gesamtpopulationen in der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen war statistisch nicht signifikant (p = 0,18). Die Sensitivitätsanalysen bestätigten jedoch die numerische Überlegenheit von Ravulizumab hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen. So war Ravulizumab in den gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren mit einer medianen Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen von 52,5 Tagen (95 %-KI = [24,0; 124,0]) im Vergleich zu einem Median von 111,5 Tagen (95 %-KI = [69,0; 387,0]) Eculizumab statistisch signifikant überlegen (p = 0,011). In den gematchten Populationen ohne die im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten spiegelte sich der numerische Vorteil von Ravulizumab für diesen Endpunkt in einem statistischen Trend wider (p = 0,094). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen unter Ravulizumab-Behandlung 71,5 Tage (95 %-KI = [25,0; 169,0]) im Vergleich zu 111,5 Tagen (95 %-KI = [83,0; 367,0]) unter der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt erreichten 61 % der erwachsenen aHUS-Patienten (22/36 Patienten) sowohl unter Ravulizumab-Behandlung als auch unter Eculizumab-Therapie (indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen) nach einer 26-wöchigen Behandlung mit einem Komplementinhibitor ein vollständiges TMA-Ansprechen und erreichten den primären Endpunkt. Dabei zeigten sich hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zwischen einer Therapie mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab keine statistisch signifikanten Unterschiede (p = 1,000).

Im deskriptiven Vergleich erreichten die Patienten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) etwa einen Monat (27 Tage) früher ein vollständiges TMA-Ansprechen als in der Studie C10-004 (Eculizumab). Mit einer medianen Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen von 78,0 Tagen in der Studie ALXN1210-aHUS-311 im Vergleich zu 98,5 Tagen in der Studie C10-004 zeigte sich dieser numerische Vorteil von Ravulizumab auch im indirekten Vergleich auf Basis der gematchten Gesamtpopulationen (p = 0,18). Ähnliche Ergebnisse wurden in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten beobachtet, sodass insgesamt im Hinblick auf die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen konsistent eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtet wurde. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren war Ravulizumab mit einer medianen Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen von 52,5 Tagen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (Median = 111,5 Tage) sogar statistisch signifikant überlegen (p = 0,011).

Die Betrachtung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) zeigte unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor mehrheitlich eine Normalisierung der für eine TMA charakteristischen Parameter. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab festgestellt.

4.3.2.3.3.2 Nierenfunktion – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Nierenfunktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Der aktuelle Status der Nierenfunktion der Patienten wurde anhand einer Dialysepflicht, der eGFR sowie der Veränderung des CKD-Stadiums erfasst. **Dialysepflicht** Patienten wurden als dialysepflichtig angesehen, wenn sie innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Post-Baseline-Zeitpunkt eine Dialyse erhalten hatten. Die Anzahl und der Anteil an dialysepflichtigen Patienten wurde zu jeder Studienvisite erhoben, zu welcher zeitlich vergleichbare Daten vorlagen und das 95 %-KI wurde anhand der exakten Konfidenzgrenzen basierend auf der Clopper-Pearson-Methode ermittelt. Zudem wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen der Dialysepflicht bezüglich der Patienten, welche zur Baseline Dialyse erhielten bzw. zur Baseline keine Dialyse erhielten, vorgenommen. Patienten galten als dialysepflichtig zur Baseline, wenn sie zur Baseline oder 5 Tage vorher (Tag -5 bis Tag 0) eine Dialyse erhalten hatten.

	Veränderung des CKD-Stadiums Das CKD-Stadium wurde zur Erfassung der jeweils aktuellen Nierenfunktion im Zeitverlauf erhoben und jeweils die Anzahl der Patienten und der Anteil der Patienten ermittelt, die zum jeweiligen Zeitpunkt ein verbessertes (ausgeschlossen Patienten mit Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern können), verschlechtertes (ausgeschlossen Patienten mit Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern können) oder gleichbleibendes CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline hatten. Stadium 5 spiegelt die schlechtmöglichste Nierenfunktion wider (Niereninsuffizienz), während Stadium 1 die bestmögliche Nierenfunktion darstellt (normale Nierenfunktion). Das CKD-Stadium wurde anhand der eGFR ermittelt und nach folgenden Kriterien kategorisiert: • Stadium 1: eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m^2. Normale oder hohe Nierenfunktion. • Stadium 2: eGFR 60 – 89 mL/min/1,73 m^2. Leichte Einschränkung der Nierenfunktion. • Stadium 3a: eGFR 45 – 59 mL/min/1,73 m^2. Leichte bis moderate Einschränkung der Nierenfunktion. • Stadium 3b: eGFR 30 – 44 mL/min/1,73 m^2. Moderate bis hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion. • Stadium 4: eGFR 15 – 29 mL/min/1,73 m^2. Hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion. • Stadium 5: eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2. Nierenversagen. In den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 wurde ein exaktes 95 %-KI ermittelt mittels Clopper-Pearson-Methode jeweils für den Anteil der Patienten mit einem verbesserten, verschlechterten oder unveränderten CKD-Stadium berechnet. In den Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 wurde das exakte zweiseitige 95 %-KI nur für Patienten mit einem verbesserten CKD-Stadium ermittelt.
Pädiatrische Patienten	
Studien-übergreifend	**Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)** Die eGFR wurde auf Basis der Körpergröße und der Serumkreatininkonzentration mithilfe der Schwartz-Formel berechnet: eGFR (mL/min/1,73 m^2) = [0,413 × Körpergröße (cm)] / Serumkreatininkonzentration (mg/dL) Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt. Für Patienten, die sich aufgrund eines akuten Nierenversagens einer Dialyse unterziehen mussten, wurde der eGFR-Wert jeweils mit dem Wert 10 mL/min/1,73 m^2 ersetzt. Dabei galt ein Patient von Tag 1 der Dialyse bis 7 Tage nach Beendigung der Dialyse als dialysepflichtig. **Indirekter Vergleich** Es wurden die Anzahl und der Anteil an dialysepflichtigen Patienten zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie das 95 %-KI für den Anteil an dialysepflichtigen Patienten (kategoriale Variable) anhand der Binomialverteilungen abgeleitet. Es wurden zudem die Anzahl und der Anteil an Patienten nach CKD-Stadien zur Baseline und an Tag 183 sowie die Anzahl und der Anteil an Patienten mit verbessertem, unverändertem oder verschlechtertem CKD-Stadium an Tag 183 im Vergleich zur Baseline mit dem entsprechenden 95 %-KI, welches ebenfalls anhand von Binomialverteilungen abgeleitet wurde, bestimmt. Außerdem wurden die beobachteten eGFR-Werte zur Baseline und am Ende der initialen Evaluationsperiode sowie die absolute Veränderung der eGFR-Werte im Vergleich zur Baseline ermittelt. Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen für kategoriale Variablen statistisch zu testen. Aufgrund der Limitationen des Chi-Quadrat-Tests in Bezug auf die Stichprobengröße sind entsprechende p-Werte nur für dichotome Variablen dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurden Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) eingesetzt.

ALXN1210-aHUS-312	**Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)** Die eGFR wurden in der initialen Evaluationsperiode planmäßig zu jeder Visite sowie zu weiteren Zeitpunkten in der Extensionsperiode gemessen. Die beobachteten eGFR-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline wurde verwendet, um zu testen, ob die Veränderung zur Baseline zu jedem Zeitpunkt von 0 verschieden war. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Wirksamkeitsanalyse für das PP-Set wiederholt.
C10-003	**Dialysepflicht** Die Dialysepflicht der Patienten wurde post-hoc analysiert, um eine Vergleichbarkeit mit der Studie ALXN1210-aHUS-312 zu ermöglichen (186). **Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)** Die eGFR wurde für jede Visite berechnet. Bei Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg wurden die zur Berechnung der eGFR erforderlichen Parameter planmäßig in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 28, 56, 84, 112, 140, 168 und 182 sowie zu weiteren Zeitpunkten in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie erhoben. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis unter 40 kg wurden die Parameter jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 42, 70, 98, 126, 154 und 182 sowie zu weiteren Zeitpunkten in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie gemessen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg war die Ermittlung der eGFR jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 35, 63, 91, 119, 147, 175 und 189 sowie zu weiteren Zeitpunkten in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie vorgesehen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 5 kg bis unter 10 kg war die Ermittlung der eGFR jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 49, 91, 112, 154 und 175 sowie zu weiteren Zeitpunkten in der Extensionsperiode bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie vorgesehen. Die beobachteten eGFR-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt mittels t-Test für verbundene Stichproben statistisch getestet. Außerdem wurde ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline verwendet. Der Patient wurde als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet.
Erwachsene Patienten	
Studien-übergreifend	**Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)** Die eGFR wurde mithilfe der der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Formel berechnet:

	eGFR (mL/min/1,73 m^2) = 175 × [Serumkreatininkonzentration (mg/dl)]$^{-1,154}$ × [Alter]$^{-0,203}$ × [0,742 falls weiblich] × [1,212 falls afroamerikanisch] Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt. **Indirekter Vergleich** Es wurden die Anzahl und der Anteil an dialysepflichtigen Patienten zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie das 95 %-KI für den Anteil an dialysepflichtigen Patienten (kategoriale Variable) anhand der Binomialverteilungen abgeleitet. Es wurden zudem die Anzahl und der Anteil an Patienten nach CKD-Stadien zur Baseline und an Tag 183 sowie die Anzahl und der Anteil an Patienten mit verbessertem, unverändertem oder verschlechtertem CKD-Stadium an Tag 183 im Vergleich zur Baseline mit dem entsprechenden 95 %-KI, welches ebenfalls anhand von Binomialverteilungen abgeleitet wurde, bestimmt. Außerdem wurden die beobachteten eGFR-Werte zur Baseline und am Ende der initialen Evaluationsperiode sowie die absolute Veränderung der eGFR-Werte im Vergleich zur Baseline ermittelt. Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen für kategoriale Variablen statistisch zu testen. Aufgrund der Limitationen des Chi-Quadrat-Tests in Bezug auf die Stichprobengröße sind entsprechende p-Werte nur für dichotome Variablen dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurden Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) eingesetzt. Zudem wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Das *Propensity Score-Matching* wurde für die Studienpopulationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. von im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten angewendet. Anschließend wurden die Analysen mittels der oben beschriebenen Methodik durchgeführt.
ALXN1210-aHUS-311	**Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)** Die eGFR wurde zu jeder Visite ermittelt. Für Patienten, die sich aufgrund eines akuten Nierenversagens einer Dialyse unterziehen mussten, wurde der eGFR-Wert jeweils mit dem Wert 10 mL/min/1,73 m^2 ersetzt. Dabei galt ein Patient von Tag 1 der Dialyse bis 5 Tage nach Beendigung der Dialyse als dialysepflichtig. Die beobachteten eGFR-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline wurde verwendet, um zu testen, ob die Veränderung zur Baseline zu jedem Zeitpunkt von 0 verschieden war. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Wirksamkeitsanalyse nach Nierentransplantationsstatus sowie für das PP-Set wiederholt.
C10-004	**Dialysepflicht** Die Dialysepflicht der Patienten wurde post-hoc analysiert, um eine Vergleichbarkeit mit der Studie ALXN1210-aHUS-311 zu ermöglichen (187). **Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)** Die eGFR wurde in der Screening-Phase sowie an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28 und anschließend alle 4 Wochen bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode bzw. zum frühzeitigen Ausscheiden aus der Studie ermittelt. Für Patienten, die sich aufgrund eines akuten Nierenversagens einer Dialyse unterziehen mussten, wurde der eGFR-Wert jeweils mit dem Wert 10 mL/min/1,73 m^2 ersetzt. Dabei galt ein Patient von Tag 1 der Dialyse bis 7 Tage

	nach Beendigung der Dialyse als dialysepflichtig. Die beobachteten eGFR-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt mittels t-Test für verbundene Stichproben statistisch getestet. Außerdem wurde ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline verwendet. Der Patient wurde als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 sowie ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt Nierenfunktion prinzipiell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Da sowohl die Dialysepflicht der Patienten als auch die eGFR sowie die sich daraus ergebenden CKD-Stadien anhand der objektiven KDIGO-Kriterien ermittelt und beurteilt wurden, erscheint ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Nierenfunktion unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten des FA-Sets bzw. der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Pädiatrische Patienten

Deskriptiver Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab

Dialysepflicht

Tabelle 4-79: Anteile der dialysepflichtigen Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2			Eculizumab C10-003		
	Dialyse zur Baseline (N = 6)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (FA-Set, N = 18)	Dialyse zur Baseline (N = 0)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 10)	Alle Patienten (FA-Set, N = 10)	Dialyse zur Baseline (N = 10)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (ITT-Population, N = 22)
Baseline									
n/m	6/6	0/12	6/18	0/0	0/10	0/10	10/10	0/12	10/22
Anteil (%)	100,0	0,0	33,3	n.b.	0,0	0,0	100,0	0,0	45,5
95%-KI	54,1; 100,0	0,0; 26,5	13,3; 59,0	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	69,2; 100,0	0,0; 26,5	24,4; 67,8
Tag 8									
n/m	6/6	0/12	6/18	0/0	0/10	0/10	9/10	1/12	10/22
Anteil (%)	100,0	0,0	33,3	n.b.	0,0	0,0	90,0	8,3	45,5
95%-KI	54,1; 100,0	0,0; 26,5	13,3; 59,0	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	55,5; 99,7	0,2; 38,5	24,4; 67,8
Tag 15									
n/m	4/6	0/12	4/18	0/0	0/10	0/10	4/10	1/11	5/21
Anteil (%)	66,7	0,0	22,2	n.b.	0,0	0,0	40,0	9,1	23,8
95%-KI	22,3; 95,7	0,0; 26,5	6,4; 47,6	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	12,2; 73,8	0,2; 41,3	8,2; 47,2
Tag 22									

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2			Eculizumab C10-003		
	Dialyse zur Baseline (N = 6)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (FA-Set, N = 18)	Dialyse zur Baseline (N = 0)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 10)	Alle Patienten (FA-Set, N = 10)	Dialyse zur Baseline (N = 10)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (ITT-Population, N = 22)
n/m	3/6	0/12	3/18	0/0	0/10	0/10	2/10	0/11	2/21
Anteil (%)	50,0	0,0	16,7	n.b.	0,0	0,0	20,0	0,0	9,5
95%-KI	11,8; 88,2	0,0; 26,5	3,6; 41,4	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,5; 55,6	0,0; 28,5	1,2; 30,4
Tag 29									
n/m	2/6	0/11	2/17	0/0	0/9	0/9	2/10	0/11	2/21
Anteil (%)	33,3	0,0	11,8	n.b.	0,0	0,0	20,0	0,0	9,5
95%-KI	4,3; 77,7	0,0; 28,5	1,5; 36,4	n.b.	0,0; 33,6	0,0; 33,6	2,5; 55,6	0,0; 28,5	1,2; 30,4
Tag 43									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/10	0/11	2/21
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	20,0	0,0	9,5
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,5; 55,6	0,0; 28,5	1,2; 30,4
Tag 57									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/10	0/11	2/21
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	20,0	0,0	9,5
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,5; 55,6	0,0; 28,5	1,2; 30,4
Tag 71									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/10	0/11	2/21
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	20,0	0,0	9,5
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,5; 55,6	0,0; 28,5	1,2; 30,4

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2			Eculizumab C10-003		
	Dialyse zur Baseline (N = 6)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (FA-Set, N = 18)	Dialyse zur Baseline (N = 0)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 10)	Alle Patienten (FA-Set, N = 10)	Dialyse zur Baseline (N = 10)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (ITT-Population, N = 22)
Tag 85									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/10	0/11	2/21
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	20,0	0,0	9,5
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,5; 55,6	0,0; 28,5	1,2; 30,4
Tag 99									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/10	0/11	2/21
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	20,0	0,0	9,5
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,5; 55,6	0,0; 28,5	1,2; 30,4
Tag 113									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/9	0/11	2/20
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	22,2	0,0	10,0
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,8; 60,0	0,0; 28,5	1,2; 31,7
Tag 127									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/9	0/11	2/20
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	22,2	0,0	10,0
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,8; 60,0	0,0; 28,5	1,2; 31,7
Tag 141									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/9	0/9	2/9	0/11	2/20
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	22,2	0,0	10,0

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2			Eculizumab C10-003		
	Dialyse zur Baseline (N = 6)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (FA-Set, N = 18)	Dialyse zur Baseline (N = 0)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 10)	Alle Patienten (FA-Set, N = 10)	Dialyse zur Baseline (N = 10)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (ITT-Population, N = 22)
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 33,6	0,0; 33,6	2,8; 60,0	0,0; 28,5	1,2; 31,7
Tag 155									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/9	0/9	2/9	0/11	2/20
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	22,2	0,0	10,0
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 33,6	0,0; 33,6	2,8; 60,0	0,0; 28,5	1,2; 31,7
Tag 169									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/9	0/10	2/19
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	22,2	0,0	10,5
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,8; 60,0	0,0; 30,8	1,3; 33,1
Tag 183									
n/m	1/6	0/11	1/17	0/0	0/10	0/10	2/9	0/10	2/19
Anteil (%)	16,7	0,0	5,9	n.b.	0,0	0,0	22,2	0,0	10,5
95%-KI	0,4; 64,1	0,0; 28,5	0,1; 28,7	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,8; 60,0	0,0; 30,8	1,3; 33,1
Tag 239									
n/m	0/6	0/11	0/17	0/0	0/10	0/10	2/9	0/10	2/19
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	n.b.	0,0	0,0	22,2	0,0	10,5
95%-KI	0,0; 45,9	0,0; 28,5	0,0; 19,5	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	2,8; 60,0	0,0; 30,8	1,3; 33,1
Tag 295									
n/m	0/6	0/11	0/17	0/0	0/10	0/10	2/7	0/10	2/17

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2			Eculizumab C10-003		
	Dialyse zur Baseline (N = 6)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (FA-Set, N = 18)	Dialyse zur Baseline (N = 0)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 10)	Alle Patienten (FA-Set, N = 10)	Dialyse zur Baseline (N = 10)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (ITT-Population, N = 22)
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	n.b.	0,0	0,0	28,6	0,0	11,8
95%-KI	0,0; 45,9	0,0; 28,5	0,0; 19,5	n.b.	0,0; 30,8	0,0; 30,8	3,7; 71,0	0,0; 30,8	1,5; 36,4
Tag 351									
n/m	0/6	0/11	0/17	0/0	0/4	0/4	2/6	0/9	2/15
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	n.b.	0,0	0,0	33,3	0,0	13,3
95%-KI	0,0; 45,9	0,0; 28,5	0,0; 19,5	n.b.	0,0; 60,2	0,0; 60,2	4,3; 77,7	0,0; 33,6	1,7; 40,5
Tag 407									
n/m	0/6	0/9	0/15	0/0	0/3	0/3	2/6	0/8	2/14
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	n.b.	0,0	0,0	33,3	0,0	14,3
95%-KI	0,0; 45,9	0,0; 33,6	0,0; 21,8	n.b.	0,0; 70,8	0,0; 70,8	4,3; 77,7	0,0; 36,9	1,8; 42,8
Tag 463									
n/m	0/5	0/7	0/12	–	–	–	2/5	0/7	2/12
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	–	–	–	40,0	0,0	16,7
95%-KI	0,0; 52,2	0,0; 41,0	0,0; 26,5	–	–	–	5,3; 85,3	0,0; 41,0	2,1; 48,4
Tag 519									
n/m	0/5	0/7	0/12	–	–	–	1/4	0/6	1/10
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	–	–	–	25,0	0,0	10,0
95%-KI	0,0; 52,2	0,0; 41,0	0,0; 26,5	–	–	–	0,6; 80,6	0,0; 45,9	0,3; 44,5
Tag 575									

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2			Eculizumab C10-003		
	Dialyse zur Baseline (N = 6)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (FA-Set, N = 18)	Dialyse zur Baseline (N = 0)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 10)	Alle Patienten (FA-Set, N = 10)	Dialyse zur Baseline (N = 10)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 12)	Alle Patienten (ITT-Population, N = 22)
n/m	0/5	0/6	0/11	–	–	–	1/4	0/5	1/9
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	–	–	–	25,0	0,0	11,1
95%-KI	0,0; 52,2	0,0; 45,9	0,0; 28,5	–	–	–	0,6; 80,6	0,0; 52,2	0,3; 48,2
Tag 631									
n/m	0/3	0/3	0/6	–	–	–	1/4	0/3	1/7
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	–	–	–	25,0	0,0	14,3
95%-KI	0,0; 70,8	0,0; 70,8	0,0; 45,9	–	–	–	0,6; 80,6	0,0; 70,8	0,4; 57,9
Tag 687									
n/m	0/1	0/1	0/2	–	–	–	0/3	0/3	0/6
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	–	–	–	0,0	0,0	0,0
95%-KI	0,0; 97,5	0,0; 97,5	0,0; 84,2	–	–	–	0,0; 70,8	0,0; 70,8	0,0; 45,9
Tag 743									
n/m	0/1	0/1	0/2	–	–	–	0/1	0/2	0/3
Anteil (%)	0,0	0,0	0,0	–	–	–	0,0	0,0	0,0
95%-KI	0,0; 97,5	0,0; 97,5	0,0; 84,2	–	–	–	0,0; 97,5	0,0; 84,2	0,0; 70,8

Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als Responder, d. h. als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

Das 95% -KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren

n.b.: nicht bestimmbar

In Tabelle 4-79 ist der Dialysestatus der Patienten in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 und der Eculizumab-Studie C10-003 dargestellt. Zur Baseline erhielten in der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 6/18 Patienten (33,3 %, 95 %-KI = [13,3; 59,0]) und in der Studie C10-003 10/22 Patienten (45,5 %, 95 %-KI = [24,4; 67,8]) Dialyse. Unter Ravulizumab-Behandlung waren ab Tag 43 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) nur noch 1/17 Patienten (5,9 %, 95 %-KI = [0,1; 28,7]) dialysepflichtig. Innerhalb der Extensionsperiode erhielt unter Therapie mit Ravulizumab ab Tag 239 kein Patient mehr Dialyse. Unter Eculizumab-Therapie benötigten an Tag 183 2/19 Patienten (10,5 %, 95 %-KI = [1,3; 33,1]) Dialyse und innerhalb der Extensionsperiode war in dieser Studie erst ab Tag 687 kein Patient mehr dialysepflichtig. Somit wurde unter Therapie mit Ravulizumab schneller ein vollständig dialysefreier Status aller Patienten erreicht als unter Eculizumab-Behandlung.

In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 erhielt zur Baseline kein Patient (0/10 Patienten, 0,0 %, 95 %-KI = [0,0; 30,8]) Dialyse. In Kohorte 1 und Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 blieben alle Patienten, welche zur Baseline nicht dialysepflichtig waren, auch während der initialen Evaluationsperiode und der Extensionsperiode dialysefrei. In der Studie C10-003 hingegen benötigte von den zur Baseline nicht dialysepflichtigen Patienten an Tag 8 und Tag 15 jeweils ein Patient Dialyse (Tag 8: 1/12 Patienten, 8,3 %, 95 %-KI = [0,2; 38,5]; Tag 15: 1/11 Patienten, 9,1 %, 95 %-KI = [0,2; 41,3]).

Von den zur Baseline dialysepflichtigen Patienten benötigten an Tag 183 in Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 nur noch 1/6 Patienten (16,7 %, 95 %-KI = [0,4; 64,1]) und in der Eculizumab-Studie C10-003 2/9 Patienten (22,2 %, 95 %-KI = [2,8; 60,0]) Dialyse. Somit zeigte sich hinsichtlich eines dialysefreien Status eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber einer Therapie mit Eculizumab.

Veränderung des CKD-Stadiums

Tabelle 4-80: Anteil der Patienten mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und bis zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312						Eculizumab C10-003 (Safety-Population, N = 22)		
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)			Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)					
	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert
Tag 8									
n/N	8/18	0/12	10/18	0/2	1/10	9/10	7/17	1/10	11/19
Anteil (%)	44,4	0,0	55,6	0,0	10,0	90,0	41,2	10,0	57,9
95 %-KI	21,5; 69,2	0,0; 26,5	30,8; 78,5	0,0; 84,2	0,3; 44,5	55,5; 99,7	18,44; 67,08	–	–
Tag 15									
n/N	10/17	0/11	7/17	0/2	0/10	10/10	–	–	–
Anteil (%)	58,8	0,0	41,2	0,0	0,0	100,0	–	–	–
95 %-KI	32,9; 81,6	0,0; 28,5	18,4; 67,1	0,0; 84,2	0,0; 30,8	69,2; 100,0	–	–	–
Tag 22									
n/N	13/17	0/11	4/17	0/2	1/10	9/10	–	–	–
Anteil (%)	76,5	0,0	23,5	0,0	10,0	90,0	–	–	–
95 %-KI	50,1 93,2	0,0; 28,5	6,8; 49,9	0,0; 84,2	0,3; 44,5	55,5; 99,7	–	–	–
Tag 29									
n/N	14/17	0/11	3/17	0/2	0/9	9/9	11/14	0	3/14
Anteil (%)	82,4	0,0	17,6	0,0	0,0	100,0	78,6	0	21,4
95 %-KI	56,6; 96,2	0,0; 28,5	3,8; 43,4	0,0; 84,2	0,0; 33,6	66,4; 100,0	49,20; 95,34	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312						Eculizumab C10-003 (Safety-Population, N = 22)		
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)			Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)					
	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert
Tag 43									
n/N	14/16	0/10	2/16	0/2	0/10	10/10	–	–	–
Anteil (%)	87,5	0,0	12,5	0,0	0,0	100,0	–	–	–
95 %-KI	61,7; 98,4	0,0; 30,8	1,6; 38,3	0,0; 84,2	0,0; 30,8	69,2; 100,0	–	–	–
Tag 57									
n/N	15/17	0/11	2/17	0/2	0/10	10/10	–	–	–
Anteil (%)	88,2	0,0	11,8	0,0	0,0	100,0	–	–	–
95 %-KI	63,6; 98,5	0,0; 28,5	1,5; 36,4	0,0; 84,2	0,0; 30,8	69,2; 100,0	–	–	–
Tag 71									
n/N	14/16	0/11	2/16	0/2	1/10	9/10	9/10	0	3/12
Anteil (%)	87,5	0,0	12,5	0,0	10,0	90,0	90,0	0	25,0
95 %-KI	61,7; 98,4	0,0; 28,5	1,6; 38,3	0,0; 84,2	0,3; 44,5	55,5; 99,7	55,50; 99,75	–	–
Tag 85									
n/N	13/16	0/11	3/16	0/2	2/10	8/10	–	–	–
Anteil (%)	81,3	0,0	18,8	0,0	20,0	80,0	–	–	–
95 %-KI	54,4; 96,0	0,0; 28,5	4,0; 45,6	0,0; 84,2	2,5; 55,6	44,4; 97,5	–	–	–
Tag 99									
n/N	15/17	0/11	2/17	0/2	1/10	9/10	–	–	–
Anteil (%)	88,2	0,0	11,8	0,0	10,0	90,0	–	–	–
95 %-KI	63,6; 98,5	0,0; 28,5	1,5; 36,4	0,0; 84,2	0,3; 44,5	55,5; 99,7	–	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312						Eculizumab C10-003 (Safety-Population, N = 22)		
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)			Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)					
	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert
Tag 113									
n/N	14/16	0/11	2/16	0/2	1/10	9/10	10/12	0	2/12
Anteil (%)	87,5	0,0	12,5	0,0	10,0	90,0	83,3	0	16,7
95 %-KI	61,7; 98,4	0,0; 28,5	1,6; 38,3	0,0; 84,2	0,3; 44,5	55,5; 99,7	51,59; 97,91	–	–
Tag 127									
n/N	15/17	0/11	2/17	0/2	0/10	10/10	–	–	–
Anteil (%)	88,2	0,0	11,8	0,0	0,0	100,0	–	–	–
95 %-KI	63,6; 98,5	0,0; 28,5	1,5; 36,4	0;0; 84,2	0,0; 30,8	69,2; 100,0	–	–	–
Tag 141									
n/N	14/16	0/11	2/16	0/2	0/9	9/9	–	–	–
Anteil (%)	87,5	0,0	12,5	0,0	0,0	100,0	–	–	–
95 %-KI	61,7; 98,4	0,0; 28,5	1,6; 38,3	0,0; 84,2	0,0; 33,6	66,4; 100,0	–	–	–
Tag 155									
n/N	15/17	0/11	2/17	0/2	0/9	9/9	11/12	0	3/14
Anteil (%)	88,2	0,0	11,8	0,0	0,0	100,0	91,7	0	21,4
95 %-KI	63,6; 98,5	0,0; 28,5	1,5; 36,4	0,0; 84,2	0,0; 33,6	66,4; 100,0	61,52; 99,79	–	–
Tag 169									
n/N	14/16	0/11	2/16	0/2	1/10	9/10	–	–	–
Anteil (%)	87,5	0,0	12,5	0,0	10,0	90,0	–	–	–
95 %-KI	61,7; 98,4	0,0; 28,5	1,6; 38,3	0,0; 84,2	0,3; 44,5	55,5; 99,7	–	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312						Eculizumab C10-003 (Safety-Population, N = 22)		
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)			Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)					
	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert
Tag 183 [c]									
n/N	15/17	0/11	2/17	0/2	3/10	7/10	16/18	0	3/19
Anteil (%)	88,2	0,0	11,8	0,0	30,0	70,0	88,9	0	15,8
95 %-KI	63,6; 98,5	0,0; 28,5	1,5; 36,4	0,0; 84,2	6,7; 65,2	34,8; 93,3	65,29; 98,62	–	–
Tag 239 [d]									
n/N	16/16	0/10	0/16	0/2	0/7	7/7	3/4	0	1/4
Anteil (%)	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	75,0	0	25,0
95 %-KI	79,4; 100,0	0,0; 30,8	0,0; 20,6	0,0; 84,2	0,0; 41,0	59,0; 100,0	19,41; 99,37	–	–
Tag 295 [e]									
n/N	16/17	0/11	1/17	0/2	3/10	7/10	6/6	0	0
Anteil (%)	94,1	0,0	5,9	0,0	30,0	70,0	100,0	0	0
95 %-KI	71,3; 99,9	0,0; 28,5	0,1; 28,7	0,0; 84,2	6,7; 65,2	34,8; 93,3	54,07; 100,0	–	–
Tag 351 [f]									
n/N	16/16	0/11	0/16	0/0	0/4	4/4	4/4	0	1/5
Anteil (%)	100,0	0,0	0,0	N/A	0,0	100,0	100,0	0	20,0
95 %-KI	79,4; 100,0	0,0; 28,5	0,0; 20,6		0,0; 60,2	39,8; 100,0	39,76; 100,0	–	–
Tag 407 [g]									
n/N	14/14	0/8	0/14	0/0	0/3	3/3	1/1	0	0
Anteil (%)	100,0	0,0	0,0	N/A	0,0	100,0	100,0	0	0
95 %-KI	76,8; 100,0	0,0; 36,9	0,0; 23,2		0,0; 70,8	29,2; 100,0	2,50; 100,00	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312						Eculizumab C10-003 (Safety-Population, N = 22)		
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)			Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)					
	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert
Tag 463 [h]									
n/N	10/11	0/6	1/11	–	–	–	5/5	0	0
Anteil (%)	90,9	0,0	9,1	–	–	–	100,0	0	0
95 %-KI	58,7; 99,8	0,0; 45,9	0,2; 41,3	–	–	–	47,82; 100,0	–	–
Tag 519 [i]									
n/N	9/9	0/6	0/9	–	–	–	2/2	0	0
Anteil (%)	100,0	0,0	0,0	–	–	–	100,0	0	0
95 %-KI	66,4; 100,0	0,0; 45,9	0,0; 33,6	–	–	–	15,81; 100,0	–	–
Tag 575									
n/N	10/11	0/6	1/11	–	–	–	–	–	–
Anteil (%)	90,9	0,0	9,1	–	–	–	–	–	–
95 %-KI	58,7; 99,8	0,0; 45,9	0,2; 41,3	–	–	–	–	–	–
Tag 631 [j]									
n/N	6/6	0/3	0/6	–	–	–	3/3	0	0
Anteil (%)	100,0	0,0	0,0	–	–	–	100,0	0	0
95 %-KI	54,1; 100,0	0,0; 70,8	0,0; 45,9	–	–	–	29,24; 100,0	–	–
Tag 687									
n/N	2/2	0/1	0/2	–	–	–	–	–	–
Anteil (%)	100,0	0,0	0,0	–	–	–	–	–	–
95 %-KI	15,8; 100,0	0,0; 97,5	0,0; 84,2	–	–	–	–	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312						Eculizumab C10-003 (Safety-Population, N = 22)		
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)			Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)					
	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert	Verbessert [a]	Verschlechtert [b]	Unverändert
Tag 743 [k]									
n/N	2/2	0/1	0/2	–	–	–	1/1	0	0
Anteil (%)	100,0	0,0	0,0	–	–	–	100,0	0	0
95 %-KI	15,8; 100,0	0,0; 97,5	0,0; 84,2	–	–	–	2,50; 100,00	–	–

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-003 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.
n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.
Exakte 95 %-KI ermittelt mittels Clopper-Pearson-Methode (Studie ALXN1210-aHUS-312) bzw. exakte zweiseitige 95 %-KI (Studie C10-003).
a: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern können.
b: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern können.
c: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 176 dargestellt.
d: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 232 dargestellt.
e: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 288 dargestellt.
f: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 358 dargestellt.
g: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 414 dargestellt.
h: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 456 dargestellt.
i: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 526 dargestellt.
j: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 624 dargestellt.
k: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 749 dargestellt.

Tabelle 4-81: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set)

CKD-Stadium Baseline	Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183					
	1 n (%)	2 n (%)	3a n (%)	3b n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1 (n = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 (n = 1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3a (n = 1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3b (n = 1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4 (n = 8)	5 (29,4)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)
5 (n = 6)	3 (17,6)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)
Gesamt (n = 17)	**11 (64,7)**	**3 (17,6)**	**1 (5,9)**	**0 (0,0)**	**1 (5,9)**	**1 (5,9)**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

Das Baseline-CKD-Stadium wurde basierend auf dem letzten verfügbaren eGFR-Wert vor Behandlungsbeginn ermittelt.

Tabelle 4-82: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 175) in der Studie C10-003 (Safety Population)

CKD-Stadium Baseline	Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 175					
	1 n (%)	2 n (%)	3a n (%)	3b n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1 (n = 1)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 (n = 2)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3a (n = 2)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3b (n = 2)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4 (n = 3)	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
5 (n = 9)	4 (21,1)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
Gesamt (n = 19)	**13 (68,4)**	**2 (10,5)**	**1 (5,3)**	**1 (5,3)**	**0 (0,0)**	**2 (10,5)**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

Das Baseline-CKD-Stadium wurde basierend auf dem letzten verfügbaren eGFR-Wert vor Behandlungsbeginn ermittelt.

In der Studie C10-003 wurde kein eGFR-Wert zum Tag 183 ermittelt, daher ist der Wert von Tag 175 dargestellt.

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 wies der Großteil der Patienten (14/17 Patienten, 82,4 %) zur Baseline eine dem CKD-Stadium 4 oder 5 entsprechende eGFR auf, was einer hochgradigen Einschränkung der Nierenfunktion bzw. einem schweren akuten

Nierenversagen entspricht. Dabei waren 6/17 Patienten (35,3 %) im CKD-Stadium 5 (siehe Tabelle 4-81). In der Eculizumab-Studie C10-003 waren zur Baseline 12/19 Patienten (63,2 %) in CKD-Stadium 4 oder 5, davon die Mehrzahl (9/19 Patienten, 47,4 %) in CKD-Stadium 5 (siehe Tabelle 4-82).

Im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312 verbesserte sich die akute Nierenfunktion bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) unter der Behandlung mit Ravulizumab mit Ausnahme von 2 Patienten bei allen Patienten im Vergleich zur Baseline um mindestens ein CKD-Stadium. Es kam in den ersten 183 Tagen der Studie bei keinem Patienten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab eine erhebliche Verbesserung der Nierenfunktion, da sich 14/17 Patienten um 2 oder mehr CKD-Stadien verbesserten. Am Ende der initialen Evaluationsperiode hatte sich in der Ravulizumab-Studie in Kohorte 1 das CKD-Stadium bei insgesamt 15/17 Patienten (88,2 %, 95 %-KI = [63,6; 98,5]) im Vergleich zur Baseline verbessert. 3 dieser Patienten (17,6 %) hatten sich dabei um 5 Stadien verbessert. Somit verbesserte sich die Nierenfunktion bei diesen 3 Patienten mit einem anfänglichen CKD-Stadium 5, das einem schweren akuten Nierenversagen entspricht, unter der Behandlung mit Ravulizumab hin zu einer normalen Nierenfunktion. 7/17 Patienten (41,2 %) verbesserten sich um 4 Stadien und wiesen damit nach 183 Tagen Ravulizumab-Behandlung eine normale bzw. eine nur leichte Einschränkung der Nierenfunktion auf. Zwei Patienten (11,8 %) verbesserten sich um 3 Stadien und zeigten somit an Tag 183 nur noch eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion bzw. eine normale Nierenfunktion. Bei 2 Patienten (11,8 %) verbesserte sich die Nierenfunktion um 2 Stadien von leichter bis moderater Einschränkung hin zu einer normalen Nierenfunktion bzw. von hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion hin zu einer nur noch leichten bis moderaten Einschränkung der Nierenfunktion. Ein Patient (5,9 %) verbesserte sich um ein CKD-Stadium und erreichte schließlich eine normale Nierenfunktion. Bei 2/17 Patienten (11,8 %, 95 %-KI = [1,5; 36,4]) blieb die Nierenfunktion unter Ravulizumab-Behandlung unverändert (siehe Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81).

In der initialen Evaluationsperiode der Studie C10-003 zeigte sich unter der Behandlung mit Eculizumab zu Beginn bei einem Patienten eine Verschlechterung im CKD-Stadium. Der Patient hatte sich an Tag 8 von CKD-Stadium 4 (hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion) zur Baseline auf CKD-Stadium 5 (schweres akutes Nierenversagen) verschlechtert. Im weiteren Verlauf der Studie kam es zu keiner weiteren Verschlechterung in den CKD-Stadien (siehe Tabelle 4-80). Zur letzten Visite innerhalb der initialen Evaluationsperiode (Tag 175) hatten sich 16/18 Patienten (88,9 %, 95 %-KI = [65,3; 98,6]) im CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline verbessert. Vier dieser Patienten hatten sich dabei von einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, was einem schweren akuten Nierenversagen entspricht, um 5 CKD-Stadien hin zu einer normalen Nierenfunktion verbessert. Vier Patienten verbesserten sich um 4 Stadien und hatten nach der initialen Evaluationsperiode (Tag 175) eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion. 3 Patienten verbesserten sich um 3 Stadien, von denen 2 Patienten nach der Eculizumab-Behandlung eine normale Nierenfunktion aufwiesen. Bei dem verbleibenden Patienten verbesserte sich die

Nierenfunktion von CKD-Stadium 5 (schweres akutes Nierenversagen) auf CKD-Stadium 3a (leichte bis moderate Einschränkung der Nierenfunktion). 2 Patienten verbesserten sich um 2 Stadien. Davon wies ein Patient nach Eculizumab-Behandlung eine normale Nierenfunktion auf. 3 Patienten verbesserten sich um ein Stadium und hatten nach 175 Tagen Behandlung mit Eculizumab eine normale bzw. leicht eingeschränkte Nierenfunktion. Bei 3/19 Patienten (15,8 %) blieb das CKD-Stadium unter Eculizumab-Behandlung unverändert (siehe Tabelle 4-82).

Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung ist definiert als das Vorliegen einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) für mindestens 3 Monate (4). Insgesamt wiesen 16 Patienten zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 auf. Bei 13 von diesen Patienten (81,3 %) verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab in der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zum Ende der initialen Evaluationsperiode bis hin zum CKD-Stadium 1 oder 2. Somit konnte bei diesen 13 Patienten unter Ravulizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronische Nierenfunktionseinschränkung und das damit verbundene hohe Risiko eines verminderten Körperwachstums bei pädiatrischen Patienten verhindert werden. Zudem verbesserte sich bei einem weiteren Patienten (6,3 %) die Nierenfunktion trotz bestehender chronischer Nierenfunktionseinschränkung deutlich von CKD-Stadium 4 auf 3a.

Zur Baseline wiesen in der Eculizumab-Studie C10-003 16 Patienten eine den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechende eGFR auf. Bei 12 dieser Patienten (75,0 %) trat bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 175) eine Verbesserung hin zu den CKD-Stadien 1 oder 2 auf. Somit konnte bei diesen 12 Patienten unter Eculizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Zudem kam es in dieser Studie bei insgesamt 2/16 Patienten (12,5 %) zu einer deutlichen Verbesserung innerhalb einer bestehenden chronischen Nierenfunktionseinschränkung. So wurde bei den Patienten, welche zur Baseline CKD-Stadium 5 und damit ein schweres akutes Nierenversagen besaßen, an Tag 175 bei jeweils 1/16 Patienten (6,3 %) CKD-Stadium 3b bzw. 3a dokumentiert.

Auch in der Extensionsperiode wurden bei den pädiatrischen Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und C10-003 keine Verschlechterungen der akuten Nierenfunktion im Vergleich zur Baseline beobachtet und der Anteil der Patienten mit einer verbesserten Nierenfunktion blieb mit bis zu 100 % gleichbleibend hoch (siehe Tabelle 4-80). Insgesamt zeigte sich somit bei pädiatrischen Komplementinhibitor-naiven aHUS-Patienten unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor in beiden Studien eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion anhand der Veränderung der CKD-Stadien.

Tabelle 4-83: Veränderung des CKD-Stadiums von Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set)

CKD-Stadium Baseline	**Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183**					
	1 n (%)	**2 n (%)**	**3a n (%)**	**3b n (%)**	**4 n (%)**	**5 n (%)**
1 (n = 8)	5 (50,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 (n = 1)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3a (n = 1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3b (n = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4 (n = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
5 (n = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (n = 10)	**5 (50,0)**	**3 (30,0)**	**1 (10,0)**	**1 (10,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

Das Baseline-CKD-Stadium wurde basierend auf dem letzten verfügbaren eGFR-Wert vor Behandlungsbeginn ermittelt.

Wie aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wies die Mehrheit der Patienten (8/10 Patienten, 80,0 %) der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und damit eine normale Nierenfunktion auf. Damit war eine weitere Verbesserung der akuten Nierenfunktion nach Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab nur bei 2 Patienten möglich, die mit den CKD-Stadien 2 bzw. 3a zur Baseline eine leichte Einschränkung bzw. eine leichte bis moderate Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen. Bei diesen beiden Patienten blieb die Nierenfunktion an Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Baseline stabil. Auch bei 5/10 Patienten (50,0 %), die bereits zur Baseline eine normale Nierenfunktion aufwiesen, konnte die normale Nierenfunktion unter Ravulizumab-Behandlung aufrechterhalten werden. Bei 2/10 Patienten (20,0 %) mit normaler Nierenfunktion zur Baseline zeigte sich nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion und bei einem Patient, der zur Baseline CKD-Stadium 1 aufwies, war an Tag 183 mit CKD-Stadium 3b eine moderate bis hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion zu beobachten (siehe Tabelle 4-83). Dabei ist zu beachten, dass dieser Befund im gesamten Studienverlauf nur an diesem Tag vorlag, sodass diese kurzzeitige Verschlechterung als transientes Ereignis zu werten ist. An Tag 295 der Extensionsperiode wurde schließlich bei allen 3 Patienten (30,0 %), bei denen im Vergleich zur Baseline eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgetreten war, das CKD-Stadium 2 und damit nur eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion festgestellt. Somit wurde nach der Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab nur bei wenigen der pädiatrischen, bereits mit Eculizumab behandelten aHUS-Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet, während bei der Mehrzahl der Patienten die normale Nierenfunktion erhalten werden konnte.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Tabelle 4-84: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) im zeitlichen Verlauf der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	18	–	10	–	22	–
Mittelwert (SD)	26,4 (21,17)	–	104,90 (29,545)	–	32,7 (30,37)	–
Median	22,0	–	99,75	–	22,0	–
Min; Max	10,0; 84,0	–	54,0; 136,5	–	10,0; 105,0	–
Tag 8						
n	18	18	10	10	19	19
Mittelwert (SD)	45,6 (32,98)	19,1 (23,03)	102,20 (27,292)	-2,70 (9,420)	47,4 (44,43)	15,1 (19,48)
Median	45,0	6,5	104,00	-1,00	48,0	11,0
Min; Max	10,0; 107,0	-2,0; 61,0	52,0; 139,0	-21,5; 7,0	10,0; 152,0	−13,0; 54,0
LS-Mittelwert	–	19,386	–	-2,706	–	12,99
95 %-KI	–	-1,433; 40,206	–	10,589; 5,177	–	−2,50; 28,48
p-Wert	–	0,0673	–	0,4960	–	0,0992
Tag 15						
n	17	17	10	10	–	–
Mittelwert (SD)	65,2 (41,09)	40,1 (36,35)	103,80 (30,936)	-1,10 (4,754)	–	–
Median	76,0	47,0	98,00	-1,50	–	–
Min; Max	10,0; 118,0	0,0; 96,0	52,0; 141,0	-7,5; 9,0	–	–
LS-Mittelwert	–	41,774	–	-1,106	–	–
95 %-KI	–	20,896; 62,652	–	-8,989; 6,777	–	–
p-Wert	–	0,0002	–	0,7805	–	–
Tag 22						
n	17	17	10	10	–	–
Mittelwert	76,9 (46,44)	53,8 (41,04)	100,10	-4,80 (8,287)	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)			(28,684)			
Median	92,0	62,0	99,50	-4,50	–	–
Min; Max	10,0; 158,0	0,0; 136,0	50,0; 134,0	-21,0; 5,0	–	–
LS-Mittelwert	–	51,920	–	-4,806	–	–
95 %-KI	–	31,021; 72,819	–	-12,689; 3.077	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,2282	–	–
Tag 29						
n	17	17	9	9	14	14
Mittelwert (SD)	86,2 (50,41)	63,2 (44,40)	100,33 (25,030)	-1,33 (10,034)	68,3 (38,74)	40,0 (27,36)
Median	105,0	74,0	104,0	0,50	81,0	38,0
Min; Max	10,0; 157,0	-1,0; 135,0	51,0; 129,0	-22,0; 11,0	10,0; 121,0	0,0; 81,0
LS-Mittelwert	–	61,456	–	-2,069	–	43,60
95 %-KI	–	40,491; 82,421	–	10,282; 6,143	–	27,16; 60,05
p-Wert	–	<0,0001	–	0,6175	–	<0,0001
Tag 43						
n	16	16	10	10	–	–
Mittelwert (SD)	95,3 (51,42)	73,9 (46,98)	102,50 (28,171)	-2,40 (11,065)	–	–
Median	109,0	78,5	108,50	-2,50	–	–
Min; Max	10,0; 159,0	0,0; 137,0	50,0; 135,0	-27,0; 12,0	–	–
LS-Mittelwert	–	74,155	–	-2,406	–	–
95 %-KI	–	53,069; 95,240	–	-10,289; 5,477	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,5448	–	–
Tag 57						
n	17	17	10	10	–	–
Mittelwert (SD)	100,8 (51,73)	77,8 (46,73)	99,30 (26,285)	-5,60 (15,132)	–	–
Median	113,0	92,0	100,50	-3,50	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	10,0; 159,0	0,0; 138,0	51,0; 141,0	-37,0; 12,0	–	–
LS-Mittelwert	–	76,359	–	-5,606	–	–
95 %-KI	–	55,292; 97,425	–	13,489; 2,277	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,1606	–	–
Tag 71						
n	16	16	10	10	12	12
Mittelwert (SD)	97,0 (50,30)	73,3 (45,75)	107,30 (33,363)	2,40 (11,045)	104,0 (50,15)	67,9 (42,47)
Median	118,0	80,0	108,50	1,00	114,0	62,0
Min; Max	10,0; 160,0	0,0; 138,0	55,0; 158,0	-16,0; 26,0	10,0; 188,0	0,0; 145,0
LS-Mittelwert	–	75,962	–	2,394	–	59,78
95 %-KI	–	54,791; 97,132	–	-5,489; 10,277	–	42,96; 76,59
p-Wert	–	<0,0001	–	0,5469	–	<0,0001
Tag 85						
n	16	16	10	10	–	–
Mittelwert (SD)	106,0 (51,40)	82,1 (48,47)	104,50 (32,718)	-0,40 (6,863)	–	–
Median	122,0	87,0	105,0	-0,75	–	–
Min; Max	10,0; 160,0	0,0; 148,0	52,0; 138,0	-9.5; 14,0	–	–
LS-Mittelwert	–	78,944	–	-0,406	–	–
95 %-KI	–	57,741; 100,146	–	-8,289; 7,477	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,9185	–	–
Tag 99						
n	17	17	10	10	–	–
Mittelwert (SD)	104,2 (48,79)	81,1 (45,82)	105,50 (32,463)	0,60 (12,472)	–	–
Median	117,0	86,0	108,00	-1,00	–	–
Min; Max	10,0; 163,0	0,0; 141,0	51,0; 150,0	-16,0; 26,0	–	–
LS-Mittelwert	–	80,077	–	0,594	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
95 %-KI	–	58,913; 101,240	–	-7,289; 8,477	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,8811	–	–
Tag 113						
n	16	16	10	10	12	12
Mittelwert (SD)	103,8 (48,07)	79,9 (45,49)	102,40 (29,669)	-2,50 (8,131)	85,3 (48,78)	61,2 (44,15)
Median	114,0	88,0	102,50	-2,75	97,0	63,0
Min; Max	10,0; 161,0	-1,0; 140,0	51,0; 139,0	-16,0; 9,0	10,0; 155,0	0,0; 130,0
LS-Mittelwert	–	77,759	–	-2,506	–	62,69
95 %-KI	–	56,509; 99,009	–	-10,389; 5,377	–	45,81; 79,56
p-Wert	–	<0,0001	–	0,5283	–	<0,0001
Tag 127						
n	17	17	10	10	–	–
Mittelwert (SD)	111,7 (57,94)	88,6 (55,35)	108,60 (32,871)	3,70 (12,086)	–	–
Median	118,0	90,0	112,00	-0,75	–	–
Min; Max	10,0; 248,0	0,0; 226,0	54,0; 156,0	-5,0; 28,0	–	–
LS-Mittelwert	–	87,793	–	3,694	–	–
95 %-KI	–	66,590; 108,996	–	-4,189; 11,577	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,3534	–	–
Tag 141						
n	16	16	9	9	–	–
Mittelwert (SD)	101,9 (45,28)	78,0 (42,06)	103,22 (28,530)	-2,11 (9,503)	–	–
Median	110,0	89,5	113,00	-1,00	–	–
Min; Max	10,0; 163,0	0,0; 135,0	54,0; 137,0	-15,0; 15,0	–	–
LS-Mittelwert	–	76,292	–	-1,884	–	–
95 %-KI	–	55,010; 97,575	–	10,095; 6,328	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
p-Wert	–	<0,0001	–	0,6493	–	–
Tag 155						
n	17	17	9	9	14	14
Mittelwert (SD)	106,5 (46,44)	83,4 (42,21)	100,56 (30,794)	-1,11 (7,275)	110,9 (47,38)	73,8 (45,68)
Median	122,0	86,0	100,0	-1,00	118,0	78,0
Min; Max	10,0; 179,0	0,0; 130,0	52,0; 144,0	-14,0; 12,0	10,0; 210,0	0,0; 167,0
LS-Mittelwert	–	82,710	–	-1,847	–	66,17
95 %-KI	–	61,481; 103,940	–	-10,060; 6,366	–	49,71; 82,63
p-Wert	–	<0,0001	–	0,6557	–	<0,0001
Tag 169						
n	16	16	10	10	–	–
Mittelwert (SD)	104,8 (46,74)	80,9 (44,51)	103,50 (32,094)	-1,40 (8,869)	–	–
Median	120,0	92,0	103,0	-1,00	–	–
Min; Max	10,0; 165,0	0,0; 141,0	53,0; 145,0	-23,0; 8,5	–	–
LS-Mittelwert	–	79,405	–	-1,406	–	–
95 %-KI	–	58,101; 100,710	–	-9,289; 6,477	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,7232	–	–
Tag 183 [b]						
n	17	17	10	10	19	19
Mittelwert (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)	94,0 (35,131)	-10,90 (30,584)	97,6 (44,11)	66,9 (41,37)
Median	108,0	80,0	93,50	-2,00	97,0	66,0
Min; Max	10,0; 244,0	0,0; 222,0	40,0; 139,0	-94,0; 18,0	10,0; 164,0	0,0; 154,0
LS-Mittelwert	–	84,834	–	-10,906	–	62,67
95 %-KI	–	63,586; 106,082	–	-18,789; -3,023	–	47,28; 78,07
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0074	–	<0,0001

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 239[c]						
n	16	16	7	7	4	4
Mittelwert (SD)	113,7 (42,63)	90,6 (39,00)	108,29 (40,512)	5,86 (12,385)	80,0 (48,79)	46,4 (35,57)
Median	111,0	91,5	120,00	-1,50	96,0	50,0
Min; Max	27,0; 171,0	16,0; 143,0	52,0; 155,0	-7.5; 23,0	10,0; 118,0	0,0; 85,0
LS-Mittelwert	–	85,068	–	4,692	–	–
95 %-KI	–	63,749; 106,387	–	-4,397; 13,782	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,3082	–	0,0799
Tag 295[d]						
n	17	17	10	10	6	6
Mittelwert (SD)	109,5 (47,29)	86,5 (44,56)	94,50 (27,391)	-10,40 (15,913)	116,2 (18,10)	89,6 (29,82)
Median	110,0	91,0	91,00	-6,75	118,0	93,0
Min; Max	27,0; 186,0	5,0; 159,0	51,0; 140,0	-47,0; 8,0	84,0; 140,0	42,0; 130,0
LS-Mittelwert	–	85,994	–	-10,406	–	–
95 %-KI	–	64,734; 107,254	–	-18,289; -2,523	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0104	–	0,0007
Tag 351[e]						
n	16	16	4	4	3	3
Mittelwert (SD)	117,9 (52,17)	94,1 (50,67)	122,75 (11,673)	-2,38 (9,978)	80,8 (61,57)	53,9 (50,90)
Median	115,0	94,0	124,50	-3,75	111,0	61,0
Min; Max	32,0; 252,0	10,0; 230,0	107,0; 135,0	-11,0; 9,0	10,0; 121,0	0,0; 101,0
LS-Mittelwert	–	92,074	–	-3,906	–	–
95 %-KI	–	70,744; 113,403	–	-11,789; 3.977	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,3266	–	0,2078
Tag 407[f]						
n	14	14	3	3	1	1

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	109,9 (48,97)	86,5 (45,89)	135,67 (5,859)	1,50 (6,500)	120,6 (NA)	97,8 (NA)
Median	123,5	90,5	138,0	1,50	121,0	98,0
Min; Max	31,0; 168,0	9,0; 156,0	129,0; 140,0	-5,0; 8,0	121,0; 121,0	98,0; 98,0
LS-Mittelwert	–	95,177	–	2,771	–	–
95 %-KI	–	73,571; 116,783	–	-10,438; 15,979	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,6791	–	–
Tag 463[g]						
n	11	11	–	–	5	5
Mittelwert (SD)	107,6 (50,53)	83,1 (46,02)	–	–	109,7 (34,13)	76,6 (37,30)
Median	124,0	97,0	–	–	112,0	69,0
Min; Max	29,0 163,0	7,0; 151,0	–	–	78,0; 161,0	36,0; 131,0
LS-Mittelwert	–	93,529	–	–	–	–
95 %-KI	–	71,137; 115,920	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–	–	0,0101
Tag 519[h]						
n	9	9	–	–	2	2
Mittelwert (SD)	117,4 (48,90)	94,9 (50,15)	–	–	111,4 (6,39)	62,0 (44,06)
Median	117,0	102,0	–	–	111,0	62,0
Min; Max	31,0; 177,0	9,0; 165,0	–	–	107,0; 116,0	31,0; 93,0
LS-Mittelwert	–	96,391	–	–	–	–
95 %-KI	–	73,071; 119,710	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–	–	0,2966
Tag 575						
n	11	11	–	–	–	–
Mittelwert (SD)	101,5 (44,62)	77,5 (43,27)	–	–	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	109,0	73,0	–	–	–	–
Min; Max	28,0; 157,0	6,0; 145,0	–	–	–	–
LS-Mittelwert	–	88,229	–	–	–	–
95 %-KI	–	64,669; 111,789	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–	–	–
Tag 631[i]						
n	6	6	–	–	3	3
Mittelwert (SD)	113,0 (38,66)	91,2 (41,50)	–	–	103,3 (11,06)	83,7 (10,52)
Median	129,5	102,0	–	–	98,0	86,0
Min; Max	36,0; 138,0	13,0; 122,0	–	–	96,0; 116,0	72,0; 93,0
LS-Mittelwert	–	82,041	–	–	–	–
95 %-KI	–	55,811; 108,270	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–	–	0,0052
Tag 687						
n	2	2	–	–	–	–
Mittelwert (SD)	122,0 (18,38)	103,5 (30,41)	–	–	–	–
Median	122,0	103,5	–	–	–	–
Min; Max	109,0 135,0	82,0; 125,0	–	–	–	–
LS-Mittelwert	–	83,654	–	–	–	–
95 %-KI	–	47,995; 119,314	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–	–	–
Tag 743[j]						
n	2	2	–	–	1	1
Mittelwert (SD)	127,5 (26,16)	109,0 (38,18)	–	–	126,1 (n.b.)	116,1 (n.b.)
Median	127,5	109,0	–	–	126,0	116,0
Min; Max	109,0; 146,0	82,0; 136,0	–	–	126,0; 126,0	116,0; 116,0

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)	
	Kohorte 1 (FA-Set [a], N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set [a], N = 10)			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
LS-Mittelwert	–	91,060	–	–	–	–
95 %-KI	–	49,186; 132,935	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–	–	–

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-003 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.

Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine *Compound Symmetry*-Kovarianzstruktur verwendet.

n.b.: nicht bestimmbar

a: Die Daten des PP-Sets sind identisch mit den Daten des FA-Sets.

b: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 176 dargestellt.

c: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 232 dargestellt.

d: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 288 dargestellt.

e: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 344 dargestellt.

f: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 414 dargestellt.

g: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 456 dargestellt.

h: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 526 dargestellt.

i: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 624 dargestellt.

j: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 735 dargestellt.

Die eGFR-Werte der pädiatrischen Patienten innerhalb der initialen Evaluationsperiode und bis zum Ende der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) sind in Tabelle 4-84 dargestellt. Zur Baseline betrug die durchschnittliche eGFR in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie 26,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 21,17, Median = 22,0) und in der Eculizumab-Studie 32,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 30,4, Median = 22,0). Damit wiesen die pädiatrischen Patienten beider Studien eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Bereits nach 15 Tagen Behandlung mit Ravulizumab war die eGFR im Mittel signifikant geschätzt um 40,1 mL/min/1,73 m^2 gestiegen (95 %-KI = [20,90; 62,65], p = 0,0002). Im weiteren Behandlungsverlauf zeigten sich sowohl in der Ravulizumab- als auch in der Eculizumab-Studie signifikante Verbesserungen der eGFR. Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 betrug die mittlere eGFR 108,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 56,87, Median = 108,0) und hatte sich damit im

Mittel signifikant geschätzt um 85,4 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [63,59; 106,08], p < 0,0001). In der Eculizumab-Studie C10-003 zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine mittlere signifikante Verbesserung der eGFR um geschätzt 66,9 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [47,28; 78,07], p < 0,0001), sodass die eGFR im Durchschnitt 97,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 44,11, Median = 97,0) betrug. Damit wiesen die pädiatrischen Patienten beider Studien zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Mittel eine eGFR im Normalbereich und damit eine normale Nierenfunktion auf. Innerhalb der Extensionsperiode wurde für die Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 zu allen Beobachtungszeitpunkten eine stabile mittlere eGFR oberhalb des Schwellenwertes von 90 mL/min/1,73 m^2 festgestellt, sodass sich weiterhin eine normale Nierenfunktion zeigte. In der Eculizumab-Studie C10-003 befand sich die mittlere eGFR im Gegensatz zu den restlichen Beobachtungszeitpunkten dieser Studie an zwei Tagen (Tag 232 und Tag 344) bei etwa 80 mL/min/1,73 m^2 und somit unterhalb der Schwelle von 90 mL/min/1,73 m^2 für eine normale Nierenfunktion.

In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 betrug die eGFR zur Baseline 104,90 mL/min/1,73 m^2 (SD = 29,55, Median = 99,76). Die Patienten dieser Kohorte waren zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt worden und zeigten überwiegend eine normale Nierenfunktion. An Tag 183 wurde eine mittlere eGFR von 94,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 35,13, Median = 93,50) festgestellt. Unter Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich zu allen Beobachtungszeitpunkten innerhalb der initialen Evaluationsperiode sowie der Extensionsperiode eine stabile mittlere eGFR oberhalb des Schwellenwertes von 90 mL/min/1,73 m^2 mit nur geringfügigen geschätzten mittleren Veränderungen zur Baseline von höchstens −10,90 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [−18,79; −3,023], p = 0,0074) ermittelt an Tag 183.

Indirekter Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen

Dialysepflicht

Tabelle 4-85: Anteile der dialysepflichtigen Patienten (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab C10-003			p-Wert
	n/N	Anteil %	95 %-KI	n/N	Anteil %	95 %-KI	
Gematchte Populationen							
Dialysepflichtige Patienten	1/16	6	1,1; 28,3	0/16	0	0,0; 19,4	1,000
Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt (Tag 183) eine Dialyse benötigte. Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.							

Der Anteil an dialysepflichtigen Patienten in den gematchten Populationen der Studien

ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) am Ende der initialen Evaluationsperiode ist in Tabelle 4-85 dargestellt. Der Anteil an Patienten mit Dialysepflicht zur Baseline ist in Tabelle 4-58 gezeigt. Zur Baseline waren in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 6/16 Patienten (38 %) und in der Studie C10-003 9/16 Patienten (56 %) dialysepflichtig (p = 0,479). In den gematchten Populationen erhielt an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-312 insgesamt nur noch ein Patient (6 %, 95 %-KI = [1,1; 28,3]) und in der Studie C10-003 kein Patient (0 %, 95 %-KI = [0,0; 19,4]) mehr Dialyse (p = 1,000). Somit erreichten fast alle Patienten nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor einen dialysefreien Status. Dabei zeigte sich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an dialysepflichtigen Patienten.

Veränderung des CKD-Stadiums

Tabelle 4-86: Anteil der Patienten pro CKD-Stadium (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1						Eculizumab C10-003					
	CKD-Stadium an Tag 183						CKD-Stadium an Tag 183					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Gematchte Populationen												
n/m	10/16	3/16	1/16	0/16	1/16	1/16	11/16	4/16	0/16	1/16	0/16	0/16
Anteil (%)	63	19	6	0	6	6	69	25	0	6	0	0
m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Daten verfügbar waren.												

In Tabelle 4-86 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten pro CKD-Stadium am Ende der initialen Evaluationsperiode der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) dargestellt. An Tag 183 zeigten innerhalb der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 10/16 Patienten (63 %) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR, d.h. eine normale Nierenfunktion, und 3/16 Patienten (19 %) eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR, was einer nur leichten Einschränkung der Nierenfunktion entspricht. In der gematchten Population der Studie C10-003 wurde an Tag 183 bei 11/16 Patienten (69 %) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und bei 4/16 Patienten (25 %) eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR dokumentiert. Nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor zeigte somit die Mehrzahl der Patienten niedrige CKD-Stadien und somit eine normale oder nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion.

Tabelle 4-87: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab C10-003		
	Veränderung des CKD-Stadiums [a]			Veränderung des CKD-Stadiums [a]		
	verbessert [b]	unverändert	verschlechtert [c]	verbessert [b]	unverändert	verschlechtert [c]
Gematchte Populationen						
n/m	14/16	2/16	0/10	16/16	0/16	0/8
Anteil (%)	88	13	0	100	0	0
95 %-KI	64,0; 96,5	3,5; 36,0	0,0; 27,8	80,6; 100,0	0,0; 19,4	0,0; 32,4

a: Im Vergleich zum CKD-Stadium zur Baseline.

b: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern können.

c: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern können.

Tabelle 4-88: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (gematchte Population)

CKD-Stadium Baseline	Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183					
	1 n (%)	2 n (%)	3a n (%)	3b n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 1)	1 (6)	0	0	0	0	0
3a (n = 1)	1 (6)	0	0	0	0	0
3b (n = 1)	1 (6)	0	0	0	0	0
4 (n = 7)	4 (25)	1 (6)	1 (6)	0	1 (6)	0
5 (n = 6)	3 (19)	2 (13)	0	0	0	1 (6)
Gesamt (n = 16)	**10 (63)**	**3 (19)**	**1 (6)**	**0**	**1 (6)**	**1 (6)**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

Tabelle 4-89: Veränderung des CKD-Stadiums von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie C10-003 (gematchte Population)

CKD-Stadium Baseline	Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183					
	1 n (%)	2 n (%)	3a n (%)	3b n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 1)	1 (6)	0	0	0	0	0
3a (n = 2)	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
3b (n = 2)	2 (13)	0	0	0	0	0
4 (n = 3)	2 (13)	1 (6)	0	0	0	0
5 (n = 8)	5 (31)	2 (13)	0	1 (6)	0	0
Gesamt (n = 16)	**11 (69)**	**4 (25)**	**0**	**1 (6)**	**0**	**0**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

In Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88 bzw. Tabelle 4-89 sind die Veränderungen des CKD-Stadiums zur jeweiligen Einschätzung der Veränderung der akuten Nierenfunktion anhand der eGFR von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) gezeigt. In der Ravulizumab-Studie wies die gematchte Population zur Baseline mehrheitlich (13/16 Patienten, 81 %) eine dem CKD-Stadium 4 oder 5 entsprechende eGFR und somit eine akute hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion bzw. ein schweres akutes Nierenversagen auf. Dabei wurde bei 7/16 Patienten (44 %) eine dem CKD-Stadium 4 und bei 6/16 Patienten (38 %) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR festgestellt. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie wiesen zur Baseline 3/16 Patienten (19 %) eine dem CKD-Stadium 4 und 8/16 Patienten (50 %) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR auf.

In der gematchten Population der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 verbesserte sich die akute Nierenfunktion zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline bei 14/16 Patienten (88 %, 95 %-KI = [64,0; 96,5]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei den übrigen 2/16 Patienten (13 %, 95 %-KI = [3,5; 36,0]) blieb das CKD-Stadium unverändert. Verschlechterungen der Nierenfunktion wurden nicht beobachtet. Bei der Mehrheit der Patienten kam es zu einer erheblichen Verbesserung der Nierenfunktion, da sich 13/16 Patienten (81 %) um zwei oder mehr CKD-Stadien und 11/16 Patienten (69 %) um drei oder mehr CKD-Stadien verbesserten. Außerdem verbesserten sich bis Tag 183 3/16 Patienten (19 %) bzw. 2/16 Patienten (13 %) von einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2 analog CKD-Stadium 5) auf CKD-Stadium 1 bzw. CKD-Stadium 2, was einer Verbesserung um fünf bzw. vier CKD-Stadien im Vergleich zur Baseline hin zu einer normalen bzw. nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion entspricht.

Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung ist definiert als das Vorliegen einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) für mindestens 3 Monate (4). Insgesamt verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 12/15 Patienten (80 %), welche zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 aufwiesen, bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode hin zum CKD-Stadium 1 oder 2. Somit konnte bei diesen 12 Patienten unter Ravulizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Bei einem weiteren Patienten (6 %) verbesserte sich die Nierenfunktion trotz bestehender chronischer Nierenfunktionseinschränkung deutlich. Im Vergleich zu einer dem CKD-Stadiums 4 entsprechenden eGFR zur Baseline wies dieser Patient an Tag 183 eine dem CKD-Stadium 3a entsprechende eGFR auf.

In der gematchten Population der Studie C10-003 verbesserten sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode alle Patienten (100 %, 95 %-KI = [80,6; 100,0]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei 14/16 Patienten (88 %) kam es zu einer Verbesserung um zwei oder mehr CKD-Stadien und 12/16 Patienten (75 %) verbesserten sich um drei oder mehr CKD-Stadien. 7/16 Patienten (44 %) verbesserten sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode von einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline (eGFR entsprechend CKD-Stadium 5) auf CKD-Stadium 1 (5/16 Patienten, 31 %), was einer normalen Nierenfunktion entspricht, bzw. auf CKD-Stadium 2 (2/16 Patienten, 13 %), was eine nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion anzeigt.

Bei 14/15 Patienten (93 %) der gematchten Population der Studie C10-003, welche zur Baseline eine akute Einschränkung der Nierenfunktion entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 besaßen, konnte unter Eculizumab-Therapie zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) mit dem Erreichen von CKD-Stadium 1 oder 2 die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Bei einem Patienten (6 %) verbesserte sich die Nierenfunktion zudem unter Eculizumab-Behandlung im Kontext einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung, da dieser Patient im Vergleich zum CKD-Stadium 5 zur Baseline an Tag 183 eine dem CKD-Stadium 3b entsprechende eGFR erreichte.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor, bewertet anhand des CKD-Stadiums, eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten im Vergleich zur Baseline, wobei sich keine relevanten numerischen Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. einer Eculizumab-Therapie ergaben.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Tabelle 4-90: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) (gematchte Populationen) zur Baseline und am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003
Gematchte Populationen **Baseline**				
n	16	16	–	–
Mittelwert	23,6	24,7	–	–
SD	16,4	18,6	–	–
Median	22	16,4	–	–
Min; Max	10,0; 69,0	10,0; 60,7	–	–
p-Wert	0,857		–	
Tag 183				
n	16	16	16	16
Mittelwert	108,5	106,9	84,9	82,2
SD	58,7	33	56,1	36,2
SEM	14,68	8,25	14,02	9,04
Median	112	108,4	79,5	77,6
Min; Max	10,0; 244,0	44,4; 164,1	0,0, 222,0	21,1; 154,1
p-Wert	0,926		0,872	
Die p-Werte basieren jeweils auf dem Zweistichproben-t-Test (Welch-Test).				

Die beobachteten eGFR-Werte sowie die absolute Veränderung der eGFR im Vergleich zur Baseline für die gematchten Populationen der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) sind in Tabelle 4-90 dargestellt. Zur Baseline betrug die durchschnittliche eGFR in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 23,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 16,4, Median = 22) und in der Studie C10-003 24,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 18,6, Median = 16,4). Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline im Mittel eine ähnlich stark ausgeprägte (p = 0,857), erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion.

Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug die mittlere eGFR der gematchten Population 108,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 58,7, Median = 112) und hatte sich damit im Mittel um 84,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 56,1, Median = 79,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 106,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33, Median = 108,4). Die mittlere Verbesserung der eGFR im

Vergleich zur Baseline betrug dabei 82,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,2, Median = 77,6). Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor verbesserte sich die Nierenfunktion der Patienten somit auch im Hinblick auf die eGFR erheblich. Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab wiesen an Tag 183 eine ähnlich hohe eGFR auf (p = 0,926) und beide Therapien führten zu einer ähnlich großen Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline (p = 0,872).

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt kam es unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor zu einer erheblichen Verbesserung der Nierenfunktion bei pädiatrischen aHUS-Patienten. So wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) eine deutliche Reduktion des Anteils an Patienten mit Dialysepflicht erreicht. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde zur Baseline unter Ravulizumab-Behandlung bei 38 % der Patienten (6/16 Patienten) und unter Eculizumab-Therapie bei 56 % der Patienten (9/16 Patienten) eine Dialysepflicht dokumentiert (p = 0,479). Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hingegen waren nur noch 6 % der Patienten (1/16 Patienten) bzw. 0 % der Patienten (0/16 Patienten) dialysepflichtig (p = 1,000). Somit zeigte sich zwischen den beiden Behandlungen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an dialysepflichtigen Patienten. Auch im deskriptiven Vergleich der Studien zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode ein vergleichbar geringer Anteil an dialysepflichtigen Patienten (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1: 1/17 Patienten, 6 % bzw. C10-003: 2/19 Patienten, 11 %), welcher auch in der Extensionsperiode bestehen blieb. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurde, erhielt weder zur Baseline noch im Verlauf der initialen Evaluationsperiode bzw. der Extensionsperiode ein Patient Dialyse.

Der Zustand der Nierenfunktion der pädiatrischen aHUS-Patienten wurde zudem anhand der CKD-Stadien, welche entsprechend der eGFR eingeteilt wurden, bestimmt. Zur Baseline sowie zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurde so die akute Nierenfunktion ermittelt, anhand welcher über die Studiendauer hinweg ebenfalls die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung nachvollzogen werden kann. Dabei zeigte sich bei den Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verringerung der CKD-Stadien und damit eine Verbesserung der Nierenfunktion sowie die Verhinderung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung. Dabei gab es im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen keine relevanten numerischen Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab. In der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) wiesen zur Baseline 38 % der Patienten (6/16 Patienten) bzw. in der Studie C10-003 50 % der Patienten (8/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR (akutes schweres Nierenversagen) auf. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode erreichte ein vergleichbar hoher Anteil an Patienten beider Studien eine dem CKD-Stadium 1 (10/16 Patienten, 63 % bzw. 11/16 Patienten, 69 %) oder CKD-Stadium 2 (3/16 Patienten, 19 % bzw. 4/16 Patienten, 25 %) entsprechende eGFR, was einer normalen oder nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion entspricht. Außerdem verbesserte sich ein ähnlich hoher Anteil an Patienten von einer zur Baseline dem CKD-

Stadium 5 entsprechenden eGFR hin zu einer dem CKD-Stadium 1 oder 2 entsprechenden eGFR (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1: 5/16 Patienten, 31 % bzw. C10-003: 7/16 Patienten, 44 %). Zudem konnte nach einer 26-wöchigen Behandlung mit einem Komplementinhibitor in den gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) bei 80 % der Patienten (12/15 Patienten) und in der Studien C10-003 bei 93 % der Patienten (14/15 Patienten) eine chronische Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden, obwohl diese Patienten zur Baseline eine per Definition für chronische Nierenfunktionseinschränkung notwendige geringe eGFR (CKD-Stadien 3a bis 5) aufwiesen.

Wie aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wurde in der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 bereits zur Baseline bei 80 % der Patienten (8/10 Patienten) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechenden eGFR und damit eine normale Nierenfunktion festgestellt. Die Mehrheit dieser Patienten (7/10 Patienten, 70,0 %) zeigte unter Ravulizumab-Behandlung an Tag 183 ein unverändertes CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline, sodass eine normale Nierenfunktion erhalten werden konnte.

Auch anhand der absoluten eGFR-Werte zeigte sich bei allen Patienten zur Baseline eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion. Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor kam es insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der eGFR und damit zu einer Steigerung der Nierenfunktion. Dabei waren im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen die Unterschiede im Hinblick auf die mittlere beobachtete eGFR sowie die absolute Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline zwischen den Behandlungen statistisch nicht signifikant ($p = 0,926$ bzw. $p = 0,872$). Die Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zeigten zur Baseline sowie in der initialen Evaluationsperiode bzw. der Extensionsperiode eine mittlere eGFR entsprechend einer normalen Nierenfunktion (eGFR > 90 mL/min/1,73 m^2).

Insgesamt verbesserte sich die Nierenfunktion der pädiatrischen aHUS-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor deutlich, wie anhand der Reduktion des Anteils an Patienten mit Dialysepflicht sowie anhand der beobachteten Verbesserungen der CKD-Stadien und der Verbesserung der eGFR festgestellt wurde. Dabei zeigten sich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab bzw. einer Eculizumab-Therapie keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Erwachsene Patienten

Deskriptiver Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab

Dialysepflicht

Tabelle 4-91: Anteile der dialysepflichtigen Patienten in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004		
	Dialyse zur Baseline (N = 29)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 27)	Alle (FA-Set, N = 56)	Dialyse zur Baseline (N = 18)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 23)	Alle (ITT-Population, N = 41)
Baseline						
n/m	29/29	0/27	29/56	18/18	0/23	18/41
Anteil (%)	100,0	0,0	51,8	100,0	0,0	43,9
95%-KI	88,1; 100,0	0,0; 12,8	38,0; 65,3	81,5; 100,0	0,0; 14,8	28,5; 60,3
Tag 8						
n/m	22/28	2/27	24/55	12/18	4/23	16/41
Anteil (%)	78,6	7,4	43,6	66,7	17,4	39,0
95%-KI	59,0; 91,7	0,9; 24,3	30,3; 57,7	41,0; 86,7	5,0; 38,8	24,2; 55,5
Tag 15						
n/N	14/28	2/27	16/55	12/18	4/23	16/41
Anteil (%)	50,0	7,4	29,1	66,7	17,4	39,0
95%-KI	30,6; 69,4	0,9; 24,3	17,6; 42,9	41,0; 86,7	5,0; 38,8	24,2; 55,5
Tag 22						
n/m	15/28	3/27	18/55	10/18	4/23	14/41

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004		
	Dialyse zur Baseline (N = 29)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 27)	Alle (FA-Set, N = 56)	Dialyse zur Baseline (N = 18)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 23)	Alle (ITT-Population, N = 41)
Anteil (%)	53,6	11,1	32,7	55,6	17,4	34,1
95%-KI	33,9; 72,5	2,4; 29,2	20,7; 46,7	30,8; 78,5	5,0; 38,8	20,1; 50,6
Tag 29						
n/m	13/27	3/27	16/54	9/18	3/23	12/41
Anteil (%)	48,1	11,1	29,6	50,0	13,0	29,3
95%-KI	28,7; 68,1	2,4; 29,2	18,0; 43,6	26,0; 74,0	2,8; 33,6	16,1; 45,5
Tag 43						
n/m	11/26	5/27	16/53	8/18	4/23	12/41
Anteil (%)	42,3	18,5	30,2	44,4	17,4	29,3
95%-KI	23,4; 63,1	6,3; 38,1	18,3; 44,3	21,5; 69,2	5,0; 38,8	16,1; 45,5
Tag 57						
n/m	11/26	5/27	16/53	8/18	3/23	11/41
Anteil (%)	42,3	18,5	30,2	44,4	13,0	26,8
95%-KI	23,4; 63,1	6,3; 38,1	18,3; 44,3	21,5; 69,2	2,8; 33,6	14,2; 42,9
Tag 71						
n/m	10/26	5/27	15/53	7/18	3/23	10/41
Anteil (%)	38,5	18,5	28,3	38,9	13,0	24,4
95%-KI	20,2; 59,4	6,3; 38,1	16,8; 42,3	17,3; 64,3	2,8; 33,6	12,4; 40,3
Tag 85						
n/m	9/25	5/27	14/52	7/18	3/23	10/41

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004		
	Dialyse zur Baseline (N = 29)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 27)	Alle (FA-Set, N = 56)	Dialyse zur Baseline (N = 18)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 23)	Alle (ITT-Population, N = 41)
Anteil (%)	36,0	18,5	26,9	38,9	13,0	24,4
95%-KI	18,0; 57,5	6,3; 38,1	15,6; 41,0	17,3; 64,3	2,8; 33,6	12,4; 40,3
Tag 99						
n/m	9/25	5/26	14/51	7/18	3/23	10/41
Anteil (%)	36,0	19,2	27,5	38,9	13,0	24,4
95%-KI	18,0; 57,5	6,6; 39,4	15,9; 41,7	17,3; 64,3	2,8; 33,6	12,4; 40,3
Tag 113						
n/m	9/25	5/25	14/50	5/18	3/23	8/41
Anteil (%)	36,0	20,0	28,0	27,8	13,0	19,5
95%-KI	18,0; 57,5	6,8; 40,7	16,2; 42,5	9,7; 53,5	2,8; 33,6	8,8; 34,9
Tag 127						
n/m	9/25	4/25	13/50	4/18	4/22	8/40
Anteil (%)	36,0	16,0	26,0	22,2	18,2	20,0
95%-KI	18,0; 57,5	4,5; 36,1	14,6; 40,3	6,4; 47,6	5,2; 40,3	9,1; 35,6
Tag 141						
n/m	10/25	4/25	14/50	4/18	4/22	8/40
Anteil (%)	40,0	16,0	28,0	22,2	18,2	20,0
95%-KI	21,1; 61,3	4,5; 36,1	16,2; 42,5	6,4; 47,6	5,2; 40,3	9,1; 35,6
Tag 155						
n/m	8/25	4/25	12/50	4/18	4/22	8/40

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004		
	Dialyse zur Baseline (N = 29)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 27)	Alle (FA-Set, N = 56)	Dialyse zur Baseline (N = 18)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 23)	Alle (ITT-Population, N = 41)
Anteil (%)	32,0	16,0	24,0	22,2	18,2	20,0
95%-KI	14,9; 53,5	4,5; 36,1	13,1; 38,2	6,4; 47,6	5,2; 40,3	9,1; 35,6
Tag 169						
n/m	8/25	4/25	12/50	4/18	4/22	8/40
Anteil (%)	32,0	16,0	24,0	22,2	18,2	20,0
95%-KI	14,9; 53,5	4,5; 36,1	13,1; 38,2	6,4; 47,6	5,2; 40,3	9,1; 35,6
Tag 183						
n/m	8/24	4/25	12/49	3/18	3/19	6/37
Anteil (%)	33,3	16,0	24,5	16,7	15,8	16,2
95%-KI	15,6; 55,3	4,5; 36,1	13,3; 38,9	3,6; 41,4	3,4; 39,6	6,2; 32,0
Tag 239						
n/m	7/14	4/19	11/33	2/13	3/18	5/31
Anteil (%)	50,0	21,1	33,3	15,4	16,7	16,1
95%-KI	23,0; 77,0	6,1; 45,6	18,0; 51,8	1,9; 45,4	3,6; 41,4	5,5; 33,7
Tag 295						
n/m	6/13	4/13	10/26	2/13	2/15	4/28
Anteil (%)	46,2	30,8	38,5	15,4	13,3	14,3
95%-KI	19,2; 74,9	9,1; 61,4	20,2; 59,4	1,9; 45,4	1,7; 40,5	4,0; 32,7
Tag 351						
n/m	5/10	2/10	7/20	2/12	2/14	4/26

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004		
	Dialyse zur Baseline (N = 29)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 27)	Alle (FA-Set, N = 56)	Dialyse zur Baseline (N = 18)	Keine Dialyse zur Baseline (N = 23)	Alle (ITT-Population, N = 41)
Anteil (%)	50,0	20,0	35,0	16,7	14,3	15,4
95%-KI	18,7; 81,3	2,5; 55,6	15,4; 59,2	2,1; 48,4	1,8; 42,8	4,4; 34,9
Tag 407						
n/m	3/6	2/9	5/15	2/11	2/13	4/24
Anteil (%)	50,0	22,2	33,3	18,2	15,4	16,7
95%-KI	11,8; 88,2	2,8; 60,0	11,8; 61,6	2,3; 51,8	1,9; 45,4	4,7; 37,4
Tag 463						
n/m	3/5	2/6	5/11	2/11	3/13	5/24
Anteil (%)	60,0	33,3	45,5	18,2	23,1	20,8
95%-KI	14,7; 94,7	4,3; 77,7	16,7; 76,6	2,3; 51,8	5,0; 53,8	7,1; 42,2
Tag 519						
n/m	2/3	2/4	4/7	1/9	3/12	4/21
Anteil (%)	66,7	50,0	57,1	11,1	25,0	19,0
95%-KI	9,4; 99,2	6,8; 93,2	18,4; 90,1	0,3; 48,2	5,5; 57,2	5,4; 41,9

Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als Responder, d. h. als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

Das 95% -KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.

In Tabelle 4-91 ist jeweils der Dialysestatus der erwachsenen Patienten in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und in der Eculizumab-Studie C10-004 in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) und in der Extensionsperiode dargestellt. Zur Baseline erhielten 29/56 Patienten (51,8 %, 95 %-KI = [38,0; 65,3]) in der Studie ALXN1210-aHUS-311 und 18/41 Patienten (43,9 %, 95 %-KI = [28,5; 60,3]) in der Studie C10-004 Dialyse. Unter Ravulizumab-Behandlung waren am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 12/49 Patienten dialysepflichtig (24,5 %, 95 %-KI = [13,3; 38,9]). Unter Eculizumab-Therapie erhielten an Tag 183 6/37 Patienten (16,2 %, 95 %-KI = [6,2; 32,0]) Dialyse. In der Extensionsperiode benötigten nach 295 Tagen Behandlung mit Ravulizumab 10/26 Patienten (38,5 %, 95 %-KI = [20,2; 59,4]) und unter Behandlung mit Eculizumab 4/28 Patienten (14,3 %, 95 %-KI = [4,0; 32,7]) Dialyse.

Von den zur Baseline dialysepflichtigen Patienten benötigten an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nur noch 8/24 Patienten (33,3 %, 95 %-KI = [15,6; 55,3]) und in der Studie C10-004 3/18 Patienten (16,7 %, 95 %-KI = [3,6; 41,4]) Dialyse. Von den Patienten, welche zur Baseline dialysefrei waren, erhielten in der Ravulizumab-Studie an Tag 183 4/25 Patienten (16,0 %, 95 %-KI = [4,5; 36,1]) und in der Eculizumab-Studie 3/19 Patienten (15,8 %, 95 %-KI = [3,4; 39,6]) Dialyse. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor bei erwachsenen Patienten mit aHUS in beiden Studien eine deutliche Reduktion der Dialysepflicht.

Veränderung des CKD-Stadiums

Tabelle 4-92: Anteil der Patienten mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 58)			Eculizumab C10-004 (Safety-Population, N = 41)		
	Veränderung des CKD-Stadiums[a]			Veränderung des CKD-Stadiums[a]		
	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert
Tag 8						
n/N	11/54	2/15	41/54	6/40	1/14	33/40
Anteil (%)	20,4	13,3	–	15,0	7,1	82,5
95 %-KI	10,6; 33,5	1,7; 40,5	62,4; 86,5	5,71; 29,84	–	–
Tag 15						
n/N	21/53	2/15	30/53	1/2	1/1	0
Anteil (%)	39,6	13,3	56,6	50,0	0	100,0
95 %-KI	26,5; 54,0	1,7; 40,5	42,3; 70,2	1,26; 98,74	–	–
Tag 22						
n/N	23/53	2/15	28/53	3/5	1/2	1/5
Anteil (%)	43,4	13,3	52,8	60,0	50,0	20,0
95 %-KI	29,8; 57,7	1,7; 40,5	38,6; 66,7	14,66; 94,73	–	–
Tag 29						
n/N	22/51	2/15	27/51	17/38	3/14	18/38
Anteil (%)	43,1	13,3	52,9	44,7	21,4	47,4
95 %-KI	29,3; 57,8	1,7; 40,5	38,5; 67,1	28,62; 61,70	–	–
Tag 43						
n/N	23/50	2/15	25/50	3/5	1/1	1/5

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 58)			Eculizumab C10-004 (Safety-Population, N = 41)		
	Veränderung des CKD-Stadiums[a]			Veränderung des CKD-Stadiums[a]		
	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert
Anteil (%)	46,0	13,3	50,0	60,0	100,0	20,0
95 %-KI	31,8; 60,7	1,7; 40,5	35,5; 64,5	14,66; 94,73	–	–
Tag 57						
n/N	27/51	2/15	22/51	22/39	2/14	15/39
Anteil (%)	52,9	13,3	43,1	56,4	14,3	38,5
95 %-KI	38,5; 67,1	1,7; 40,5	29,3; 57,8	39,62; 72,19	–	–
Tag 71						
n/N	30/50	2/14	18/50	3/4	0	1/4
Anteil (%)	60,0	14,3	36,0	75,0	0	25,0
95 %-KI	45,2; 73,6	1,8; 42,8	22,9; 50,8	19,41; 99,37	–	–
Tag 85						
n/N	29/49	2/15	18/49	23/38	2/13	13/38
Anteil (%)	59,2	13,3	36,7	60,5	15,4	34,2
95 %-KI	44,2; 73,0	1,7; 40,5	23,4; 51,7	43,39; 75,96	–	–
Tag 99						
n/N	30/48	2/15	16/48	2/3	0	1/3
Anteil (%)	62,5	13,3	33,3	66,7	0	33,3
95 %-KI	47,4; 76,0	1,7; 40,5	20,4; 48,4	9,43; 99,16	–	–
Tag 113						
n/N	29/45	2/13	14/45	24/37	1/12	12/37
Anteil (%)	64,4	15,4	31,1	64,9	8,3	32,4

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 58)			Eculizumab C10-004 (Safety-Population, N = 41)		
	Veränderung des CKD-Stadiums[a]			Veränderung des CKD-Stadiums[a]		
	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert
95 %-KI	48,8; 78,1	1,9; 45,4	18,2; 46,6	47,46; 79,79	–	–
Tag 127						
n/N	33/49	2/14	14/49	2/3	0	1/3
Anteil (%)	67,3	14,3	28,6	66,7	0	33,3
95 %-KI	52,5; 80,1	1,8; 42,8	16,6; 43,3	9,43; 99,16	–	–
Tag 141						
n/N	31/48	2/14	15/48	22/35	3/11	10/35
Anteil (%)	64,6	14,3	31,3	62,9	27,3	28,6
95 %-KI	49,5; 77,8	1,8; 42,8	18,7; 46,3	44,92; 78,53	–	–
Tag 155						
n/N	31/46	2/13	13/46	4/4	0	0
Anteil (%)	67,4	15,4	28,3	100,0	0	0
95 %-KI	52,0; 80,5	1,9;45,4	16,0; 43,5	39,76; 100,00	–	–
Tag 169						
n/N	32/44	1/12	11/44	25/36	1/12	10/36
Anteil (%)	72,7	8,3	25,0	69,4	8,3	27,8
95 %-KI	57,2; 85,0	0,2; 38,5	13,2; 40,3	51,89; 83,65	–	–
Tag 183[d]						
n/N	32/47	2/13	13/47	19/29	0	10/29
Anteil (%)	68,1	15,4	27,7	65,5	0	34,5
95 %-KI	52,9; 80,9	1,9; 45,4	15,6; 42,6	45,67; 82,06	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 58)			Eculizumab C10-004 (Safety-Population, N = 41)		
	Veränderung des CKD-Stadiums[a]			Veränderung des CKD-Stadiums[a]		
	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert
Tag 239						
n/N	17/32	2/11	13/32	8/11	2/6	1/11
Anteil (%)	53,1	18,2	40,6	72,7	33,3	9,1
95 %-KI	34,7; 70,9	2,3; 51,8	23,7; 59,4	39,03; 93,98	–	–
Tag 295						
n/N	13/23	2/6	8/23	7/8	0	1/8
Anteil (%)	56,5	33,3	34,8	87,5	0,0	12,5
95 %-KI	34,5; 76,8	4,3; 77,7	16,4; 57,3	47,35; 99,68	–	–
Tag 351						
n/N	10/18	1/4	7/18	4/6	0	2/6
Anteil (%)	55,6	25,0	38,9	66,7	0,0	33,3
95 %-KI	30,8; 78,5	0,6; 80,6	17,3; 64,3	22,28; 95,67	–	–
Tag 407						
n/N	7/14	1/3	6/14	5/5	0	0
Anteil (%)	50,0	33,3	42,9	100,0	0,0	0,0
95 %-KI	23,0; 77,0	0,8; 90,6	17,7; 71,1	47,82; 100,00	–	–
Tag 463						
n/N	4/10	1/2	5/10	3/5	0	2/5
Anteil (%)	40,0	50,0	50,0	60,0	0,0	40,0
95 %-KI	12,2; 73,8	1,3; 98,7	18,7; 81,3	14,66; 94,73	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 58)			Eculizumab C10-004 (Safety-Population, N = 41)		
	Veränderung des CKD-Stadiums[a]			Veränderung des CKD-Stadiums[a]		
	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert	verbessert[b]	verschlechtert[c]	unverändert
Tag 519						
n/N	2/6	0/0	4/6	2/3	0/0	1/3
Anteil (%)	33,3	–	66,7	66,7	0,0	33,3
95 %-KI	4,3; 77,7	–	22,3; 95,7	9,43; 99,16	–	–

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-004 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.
n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.
Exakte 95 %-KI ermittelt mittels Clopper-Pearson-Methode (Studie ALXN1210-aHUS-311) bzw. exakte zweiseitige 95 %-KI (Studie C10-004).
a: Im Vergleich zum CKD-Stadium zur Baseline.
b: Ausgenommen Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline; da diese sich nicht verbessern können.
c: Ausgenommen Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline; da diese sich nicht verschlechtern können.
d: Für die Studie C10-004 sind die Ergebnisse von Tag 176 dargestellt.

Tabelle 4-93: Veränderung des CKD-Stadiums von Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set)

CKD-Stadium Baseline	Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183					
	1 n (%)	2 n (%)	3a n (%)	3b n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1 (n = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 (n = 3)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3a (n = 1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3b (n = 2)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4 (n = 7)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,4)	1 (2,1)	2 (4,3)
5 (n = 34)	6 (12,8)	6 (12,8)	3 (6,4)	3 (6,4)	5 (10,6)	11 (23,4)
Gesamt (n = 47)	**12 (25,5)**	**7 (14,9)**	**3 (6,4)**	**6 (12,8)**	**6 (12,8)**	**13 (27,7)**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

Das Baseline-CKD-Stadium wurde basierend auf dem letzten verfügbaren eGFR-Wert vor Behandlungsbeginn ermittelt.

Tabelle 4-94: Veränderung des CKD-Stadiums von Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie C10-004 (Safety Population)

CKD-Stadium Baseline	Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183					
	1 n (%)	2 n (%)	3a n (%)	3b n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1 (n = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 (n = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3a (n = 2)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3b (n = 6)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
4 (n = 6)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
5 (n = 27)	0 (0,0)	5 (12,2)	6 (14,6)	2 (4,9)	2 (4,9)	5 (12,2)
Gesamt (n = 41)	**2 (4,9)**	**6 (14,6)**	**8 (19,5)**	**6 (14,6)**	**2 (4,9)**	**5 (12,2)**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

Das Baseline-CKD-Stadium wurde basierend auf dem letzten verfügbaren eGFR-Wert vor Behandlungsbeginn ermittelt.

In der Studie C10-004 wurde kein eGFR-Wert zum Tag 183 ermittelt, daher ist der Wert von Tag 175 dargestellt.

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 wies der Großteil der Patienten (34/47 Patienten, 72,3 %) zur Baseline ein dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR auf, was einem schweren akuten Nierenversagen entspricht. 7/47 Patienten (14,9 %) waren im

CKD-Stadium 4 und zeigten somit eine hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Tabelle 4-93). Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich in der Eculizumab-Studie C10-004: 27/41 Patienten (65,9 %) waren zur Baseline in CKD-Stadium 5 und 6/41 Patienten (14,6 %) in CKD-Stadium 4 (siehe Tabelle 4-94). Damit wies in beiden Studien zu Studienbeginn die Mehrheit der Patienten ein akutes Nierenversagen auf, wobei alle Patienten mindestens eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion zeigten.

Im Verlauf der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 zeigten an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab 32/47 Patienten (68,1 %, 95 %-KI = [52,9; 80,9]) im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung der akuten Nierenfunktion anhand eines verringerten CKD-Stadiums. Nur bei 2/13 Patienten (15,4 %, 95 %-KI = [1,9; 45,4]) hatte sich das CKD-Stadium verschlechtert und bei 13/47 Patienten (27,7 %, 95 %-KI = [15,6; 42,6]) blieb das CKD-Stadium unverändert (siehe Tabelle 4-92). Bei einigen Patienten zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab eine erhebliche Verbesserung der akuten Nierenfunktion: 22 Patienten verbesserten sich um 2 oder mehr CKD-Stadien. Am Ende der initialen Evaluationsperiode hatten sich 6 Patienten um 5 Stadien verbessert, d.h., unter der Behandlung mit Ravulizumab normalisierte sich die Nierenfunktion, nachdem zur Baseline ein schweres akutes Nierenversagen vorgelegen hatte. 7 Patienten verbesserten sich um 4 Stadien, von denen 6 Patienten zur Baseline ein CKD-Stadium 5 (schweres akutes Nierenversagen) aufwiesen und nach 183 Tagen Ravulizumab-Behandlung nur noch eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion zeigten. Bei 3 Patienten mit CKD-Stadium 5 zur Baseline verbesserte sich die Nierenfunktion um 3 Stadien hin zu einer leicht bis moderat eingeschränkten Nierenfunktion und 2 Patienten mit einer moderat bis hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion (CKD-Stadium 3b) zur Baseline verbesserten sich ebenfalls um 3 Stadien hin zu einer normalen Nierenfunktion. 3 Patienten verbesserten sich um 2 Stadien von schwerem akutem Nierenversagen zur Baseline auf eine moderate bis hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion. Außerdem verbesserte sich die akute Nierenfunktion bei insgesamt 10 Patienten um ein CKD-Stadium (siehe Tabelle 4-93).

Im Vergleich zeigten in der Eculizumab-Studie C10-004 im Studienverlauf bis zu 3 Patienten eine Verschlechterung des CKD-Stadiums. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline jedoch bei keinem Patienten verschlechtert. 19/29 Patienten (65,5 %, 95 %-KI = [45,7; 82,1]) zeigten an Tag 183 ein verbessertes CKD-Stadium und bei 10/29 Patienten (34,5 %) blieb das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline unverändert (siehe Tabelle 4-92). 5 Patienten verbesserten sich um 4 Stadien von einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline zu einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion. 8 Patienten verbesserten sich um 3 Stadien. Sechs dieser Patienten zeigten dabei eine Verbesserung von CKD-Stadium 5 (schweres akutes Nierenversagen) auf CKD-Stadium 3a, was einer leicht bis moderat eingeschränkten Nierenfunktion entspricht. 4 Patienten verbesserten sich um 2 Stadien, von denen sich 2 Patienten von schwerem akutem Nierenversagen hin zu einer moderaten bis hochgradigen Einschränkung der Nierenfunktion verbesserten, ein Patient noch eine leichte bis moderate Einschränkung der Nierenfunktion und ein Patient schließlich eine normale Nierenfunktion

aufwies. Weitere 2 Patienten verbesserten sich jeweils um ein CKD-Stadium (siehe Tabelle 4-94).

Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung ist definiert als das Vorliegen einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden Nierenschädigungen (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) für mindestens 3 Monate (4). Insgesamt wiesen 44 Patienten zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 auf. Bei 16 von diesen Patienten (36,4 %) verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab zum Ende der initialen Evaluationsperiode bis hin zum CKD-Stadium 1 oder 2. Somit konnte bei diesen 16 Patienten unter Ravulizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Bei weiteren 14/44 Patienten (31,8 %) verbesserte sich die Nierenfunktion trotz bestehender chronischer Nierenfunktionseinschränkung deutlich. Diese Patienten wiesen an Tag 183 mindestens CKD-Stadium 3a auf, hatten sich jedoch von einer dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR zur Baseline auf CKD-Stadium 4 (5/44 Patienten, 11,4 %), 3b (3/44 Patienten, 6,8 %) bzw. 3a (3/44 Patienten, 6,8 %) verbessert. Bei 3/44 Patienten (6,8 %) war eine Verbesserung der Nierenfunktion von einer dem CKD-Stadium 4 entsprechenden eGFR zur Baseline auf CKD-Stadium 3b zu beobachten.

In der Eculizumab-Studie C10-004 zeigte sich bei 8/41 Patienten (19,5 %) eine Verbesserung von einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden eGFR zur Baseline hin zu den CKD-Stadien 1 oder 2 am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183). Somit konnte bei diesen 8 Patienten unter Eculizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Zudem kam es in dieser Studie bei insgesamt 11/41 Patienten (26,8 %) zu einer deutlichen Verbesserung innerhalb einer bestehenden chronischen Nierenfunktionseinschränkung. So wurde bei den Patienten, welche zur Baseline CKD-Stadium 5 und damit eine schweres akutes Nierenversagen besaßen, an Tag 183 bei jeweils 2/41 Patienten (4,9 %) Stadium 4 bzw. 3b und bei 6/41 Patienten (14,6 %) Stadium 3a dokumentiert. Zudem verbesserte sich ein Patient (2,4 %) innerhalb einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung von CKD-Stadium 4 auf 3a.

Insgesamt zeigte sich somit in beiden Studien bei erwachsenen aHUS-Patienten unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der akuten Nierenfunktion, beurteilt anhand der CKD-Stadien. Dabei konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Auch der Anteil der Patienten, bei denen eine chronische Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden konnte, war unter Ravulizumab-Behandlung deutlich höher.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Tabelle 4-95: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	55	–	43	–	41	–
Mittelwert (SD)	15,86 (14,815)	–	15,45 (14,892)	–	17,3 (12,05)	–
Median	10,00	–	10,00	–	10	–
Min; Max	4; 80	–	4; 80	–	6; 53	–
Tag 8						
n	55	54	44	43	40	40
Mittelwert (SD)	22,35 (24,251)	6,25 (17,082)	22,23 (25,472)	6,62 (18,367)	19,9 (14,70)	2,4 (5,99)
Median	10,00	0,00	10,00	0,00	10	0
Min; Max	4; 114	−11; 104	4; 114	−11; 104	7; 67	−12; 25
LS-Mittelwert	–	6,313	–	6,678	–	2,13
95 %-KI	–	−1,706; 14,332	–	−2,259; 15,614	–	−4,20; 8,46
p-Wert	–	0,1213	–	0,1404	–	0,5060
Tag 15						
n	54	53	43	42	2	2
Mittelwert (SD)	30,63 (31,271)	13,97 (24,858)	30,37 (32,785)	14,06 (26,501)	13,7 (5,20)	−3,5 (15,36)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	15,00	2,00	12,00	1,75	14	−4
Min; Max	3; 138	−15; 128	3; 138	−15; 128	10; 17	−14; 7
LS-Mittelwert	−	13,997	−	14,081	−	−
95 %-KI	−	5,975; 22,019	−	5,141; 23,021	−	−
p-Wert	−	0,0008	−	0,0025	−	0,8012[a]
Tag 22						
n	54	53	43	42	5	5
Mittelwert (SD)	34,67 (32,181)	18,14 (26,456)	33,40 (32,957)	17,23 (26,350)	29,7 (22,98)	13,8 (23,26)
Median	19,50	5,00	18,00	5,00	19	9
Min; Max	3; 131	−13; 121	3; 131	−13; 121	10; 56	−14; 43
LS-Mittelwert	−	17,797	−	16,787	−	12,83
95 %-KI	−	9,774; 25,821	−	7,846; 25,728	−	4,33; 21,33
p-Wert	−	<0,0001	−	0,0004	−	0,0032
Tag 29						
n	52	51	41	40	38	38
Mittelwert (SD)	37,23 (33,924)	20,17 (28,100)	35,22 (33,722)	18,36 (26,365)	29,2 (21,04)	11,3 (17,50)
Median	21,50	6,00	20,00	4,00	22	5
Min; Max	4; 122	−13; 112	4; 122	−13; 112	6; 81	−14; 70
LS-Mittelwert	−	20,520	−	18,880	−	11,49
95 %-KI	−	12,488; 28,552	−	9,929; 27,831	−	5,15; 17,83

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	0,0005
Tag 43						
n	51	50	42	41	5	5
Mittelwert (SD)	41,22 (35,087)	24,09 (29,574)	39,76 (35,172)	23,18 (28,708)	27,9 (17,33)	15,0 (21,69)
Median	26,00	8,75	25,00	6,00	34	24
Min; Max	8; 124	−13; 93	9; 124	−13; 92	10; 49	−14; 39
LS-Mittelwert	–	25,015	–	23,190	–	16,82
95 %-KI	–	16,972; 33,058	–	14,237; 32,142	–	8,67; 24,96
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 57						
n	52	51	43	42	39	39
Mittelwert (SD)	44,27 (36,566)	27,32 (31,606)	41,91 (35,496)	25,51 (29,992)	33,2 (20,40)	15,6 (18,35)
Median	33,50	10,00	24,00	7,25	35	11
Min; Max	9; 118	−13; 98	9; 118	−13; 88	7; 77	−14; 54
LS-Mittelwert	–	27,899	–	25,209	–	16,84
95 %-KI	–	19,849; 35,949	–	16,255; 34,164	–	10,51; 23,17
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 71						
n	51	50	41	40	4	4
Mittelwert (SD)	47,76 (38,292)	32,25 (35,000)	43,78 (36,235)	28,99 (31,982)	50,4 (30,46)	36,7 (28,72)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	39,00	17,25	33,00	15,50	56	38
Min; Max	8; 129	−13; 119	8; 120	−13; 94	10; 80	0; 70
LS-Mittelwert	−	30,432	−	27,304	−	16,68
95 %-KI	−	22,369; 38,495	−	18,337; 36,271	−	7,66; 25,71
p-Wert	−	<0,0001	−	<0,0001	−	0,0003
Tag 85						
n	50	49	41	40	38	38
Mittelwert (SD)	48,20 (37,200)	31,21 (32,988)	45,95 (36,488)	29,54 (31,805)	38,1 (25,11)	20,6 (24,48)
Median	43,00	19,00	33,00	16,50	38	12
Min; Max	8; 126	−13; 106	8; 126	−13; 86	10; 103	−14; 93
LS-Mittelwert	−	31,001	−	27,893	−	20,36
95 %-KI	−	22,922; 39,079	−	18,918; 36,868	−	14,01; 26,71
p-Wert	−	<0,0001	−	<0,0001	−	<0,0001
Tag 99						
n	49	48	39	38	3	3
Mittelwert (SD)	49,86 (36,947)	32,55 (33,486)	46,56 (35,813)	29,57 (31,640)	41,4 (29,51)	26,4 (23,94)
Median	38,00	18,50	33,00	16,00	49	39
Min; Max	10; 112	−13; 98	10; 112	−13; 89	9; 66	−1; 41
LS-Mittelwert	−	30,482	−	27,660	−	19,80
95 %-KI	−	22,382; 38,583	−	18,662; 36,658	−	8,96; 30,63

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	0,0004
Tag 113						
n	46	45	38	37	37	37
Mittelwert (SD)	50,50 (36,149)	33,19 (32,084)	48,82 (36,277)	31,80 (31,606)	39,7 (25,27)	22,8 (24,41)
Median	51,00	26,00	51,00	19,00	42	14
Min; Max	10; 120	−13; 93	10; 120	−13; 80	10; 103	−14; 93
LS-Mittelwert	–	30,784	–	28,490	–	21,90
95 %-KI	–	22,650; 38,919	–	19,471; 37,509	–	15,53; 28,26
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 127						
n	50	49	41	40	3	3
Mittelwert (SD)	50,90 (37,237)	33,97 (33,618)	47,49 (36,418)	30,69 (31,868)	42,9 (30,07)	28,0 (25,08)
Median	41,50	23,00	39,00	20,50	53	41
Min; Max	10; 122	−13; 98	10; 122	−13; 89	9; 66	−1; 43
LS-Mittelwert	–	31,995	–	29,315	–	23,54
95 %-KI	–	23,853; 40,136	–	20,293; 38,337	–	13,13; 33,95
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 141						
n	49	48	40	39	35	35
Mittelwert (SD)	49,33 (36,849)	32,18 (32,891)	48,95 (37,275)	31,96 (32,519)	41,3 (23,71)	24,1 (24,36)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	42,00	19,50	40,50	20,50	42	27
Min; Max	3; 115	−13; 94	3; 115	−13; 94	10; 92	−14; 82
LS-Mittelwert	−	29,599	−	29,852	−	21,92
95 %-KI	−	21,432; 37,766	−	20,812; 38,892	−	15,52; 28,32
p-Wert	−	<0,0001	−	<0,0001	−	<0,0001
Tag 155						
n	47	46	39	38	4	4
Mittelwert (SD)	48,57 (37,219)	31,12 (33,572)	46,28 (36,253)	29,07 (31,853)	47,0 (19,37)	32,8 (15,60)
Median	38,00	22,00	38,00	20,00	49	35
Min; Max	3; 121	−13; 111	3; 116	−13; 92	23; 66	13; 49
LS-Mittelwert	−	29,975	−	28,785	−	29,86
95 %-KI	−	21,780; 38,170	−	19,727; 37,843	−	21,22; 38,50
p-Wert	−	<0,0001	−	<0,0001	−	<0,0001
Tag 169						
n	45	44	38	37	36	36
Mittelwert (SD)	50,71 (36,767)	33,72 (32,936)	48,58 (35,127)	32,01 (30,805)	44,8 (27,03)	27,5 (25,81)
Median	49,00	30,50	46,00	28,00	46	21
Min; Max	3; 139	−13; 129	3; 114	−13; 91	10; 102	−14; 80
LS-Mittelwert	−	32,467	−	30,162	−	25,70
95 %-KI	−	24,245; 40,688	−	21,087; 39,238	−	19,31; 32,09

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 183						
n	48	47	40	39	29	29
Mittelwert (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)	49,08 (38,167)	32,35 (34,595)	47,0 (24,35)	29,3 (23,56)
Median	40,00	29,00	37,50	20,00	47	36
Min; Max	2; 119	−13; 108	2; 114	−13; 94	10; 108	0; 77
LS-Mittelwert	–	33,845	–	31,498	–	25,94
95 %-KI	–	25,615; 42,075	–	22,418; 40,577	–	19,45; 32,42
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 239						
n	33	32	27	26	11	11
Mittelwert (SD)	46,70 (38,294)	27,97 (32,969)	46,48 (39,914)	28,38 (35,479)	48,5 (29,78)	26,3 (29,20)
Median	40,00	12,25	29,00	10,50	42	28
Min; Max	3; 121	-13; 103	3; 121	-13; 103	10; 95	-14; 82
LS-Mittelwert	–	34,244	–	32,844	–	–
95 %-KI	–	25,827; 42,660	–	23,605; 42,083	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	0,0135[a]
Tag 295						
n	24	23	19	18	8	8
Mittelwert (SD)	44,08 (39,031)	25,26 (34,211)	42,32 (40,449)	24,67 (36,640)	50,1 (23,21)	30,9 (16,29)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	25,50	11,00	10,00	1,50	50	37
Min; Max	3; 111	-13; 101	3; 111	-13; 101	15; 90	5; 50
LS-Mittelwert	–	35,104	–	33,695	–	31,44
95 %-KI	–	26,338; 43,870	–	24,134; 43,256	–	23,31; 39,57
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 351						
n	19	18	15	14	6	6
Mittelwert (SD)	51,63 (40,018)	32,33 (37,440)	49,47 (40,366)	32,14 (40,612)	33,1 (26,96)	18,6 (21,22)
Median	56,00	10,00	56,00	4,50	27	10
Min; Max	9; 115	-7; 94	9; 104	-7; 94	10; 82	2; 57
LS-Mittelwert	–	35,314	–	33,656	–	27,23
95 %-KI	–	26,056; 44,572	–	23,633; 43,679	–	18,15; 36,31
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 407						
n	15	14	12	11	5	5
Mittelwert (SD)	51,60 (42,359)	29,57 (39,469)	47,92 (42,845)	27,27 (42,318)	49,2 (22,44)	24,9 (17,19)
Median	53,00	3,50	31,50	0,00	59	21
Min; Max	8; 116	-8; 106	8; 116	-8; 106	16; 73	6; 49
LS-Mittelwert	–	35,271	–	34,066	–	25,19
95 %-KI	–	25,349; 45,193	–	23,420; 44,711	–	15,71; 34,67

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 463						
n	11	10	11	10	5	5
Mittelwert (SD)	44,55 (41,616)	23,20 (36,560)	44,55 (41,616)	23,20 (36,560)	42,0 (22,09)	21,2 (22,25)
Median	10,00	1,50	10,00	1,50	40	11
Min; Max	7; 103	-9; 93	7; 103	-9; 93	10; 66	0; 49
LS-Mittelwert	–	38,422	–	37,393	–	22,89
95 %-KI	–	27,558; 49,287	–	26,106; 48,680	–	13,21; 32,56
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 519						
n	7	6	7	6	3	3
Mittelwert (SD)	35,57 (32,336)	20,00 (31,203)	35,57 (32,336)	20,00 (31,203)	46,4 (11,02)	23,4 (22,03)
Median	10,00	1,50	10,00	1,50	43	13
Min; Max	10; 75	-3; 65	10; 75	-3; 65	37; 59	8; 49
LS-Mittelwert	–	36,438	–	35,599	–	30,29
95 %-KI	–	24,011; 48,865	–	23,161; 48,036	–	18,21; 42,36
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	<0,0001

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-004 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.
Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.
Die Schätzer basieren auf einem MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	FA-Set, N = 56		PP-Set, N = 44			
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Wertes zur Baseline. a: p-Wert aus t-Test für verbundene Stichproben						

Die eGFR im Verlauf der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) ist in Tabelle 4-95 dargestellt. Zur Baseline lag die durchschnittliche eGFR in der Ravulizumab-Studie (FA-Set) bei 15,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 14,8, Median = 10,0) und in der Eculizumab-Studie bei 17,3 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,1, Median = 10,0). Damit wiesen auch die erwachsenen Patienten in beiden Studien zur Baseline eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Bereits an Tag 15 der Ravulizumab-Behandlung war eine signifikante Verbesserung der eGFR zu beobachten (FA-Set, p = 0,0008), die im Mittel geschätzt 14,0 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [6,0; 22,0]) betrug. Für das PP-Set wurde eine ähnliche signifikante Verbesserung der eGFR beobachtet (LS-Mittelwert = 14,1 mL/min/1,73 m^2, 95 %-KI = [5,1; 23,0], p = 0,0025). In der Eculizumab-Studie lagen zu diesem Zeitpunkt nur die Daten von zwei Patienten vor, bei denen sich im Durchschnitt eine Verschlechterung der eGFR um −3,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 15,4, Median = −4,0, p = 0,8012) zeigte.

Im weiteren Behandlungsverlauf war in beiden Studien eine signifikante und anhaltende Verbesserung der eGFR zu verzeichnen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 betrug die eGFR der Patienten der Ravulizumab-Studie im Mittel 51,8 mL/min/1,73 m^2 (SD = 39,2, Median = 40,0) und hatte sich damit geschätzt signifikant um durchschnittlich 33,8 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [25,6; 42,1], p < 0,0001) verbessert. Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse für das PP-Set bestätigt. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR an Tag 183 bei 47,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,4, Median = 47,0), was einer geschätzten mittleren Verbesserung um 25,9 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [19,5; 32,4], p < 0,0001) entsprach. Die in der initialen Evaluationsperiode beobachtete Verbesserung der eGFR blieb auch in der Extensionsperiode beider Studien bestehen.

Indirekter Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen

Dialysepflicht

Tabelle 4-96: Anteile der dialysepflichtigen Patienten (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004			p-Wert
	n/N [a]	Anteil %	95 %-KI	n/N	Anteil %	95 %-KI	
Gematchte Populationen							
Dialysepflichtige Patienten	5/33	15	6,7; 30,9	4/36	11	4,4; 25,3	0,889
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren							
Dialysepflichtige Patienten	2/31	6	1,8; 20,7	4/34	12	4,7; 26,6	0,756
Gematchte Populationen ohne während der Studien verstorbene Patienten							

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004			p-Wert
	n/N [a]	Anteil %	95 %-KI	n/N	Anteil %	95 %-KI	
Dialysepflichtige Patienten	5/34	15	6,4; 30,1	4/34	12	4,7; 26,6	1,000

Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt (Tag 183) eine Dialyse benötigte.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

a: Im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 verstarben vier Patienten, wobei drei dieser Patienten in der gematchten Population dieser Studie eingeschlossen waren.

Der Anteil an dialysepflichtigen Patienten in den gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) am Ende der initialen Evaluationsperiode ist in Tabelle 4-96 dargestellt. Der Anteil an Patienten mit Dialysepflicht zur Baseline ist in Tabelle 4-58 gezeigt. Zur Baseline waren in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 15/36 Patienten (42 %) und in der Studie C10-004 20/36 Patienten (56 %) dialysepflichtig (p = 0,346). In den gematchten Populationen erhielten an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-311 insgesamt nur noch 5/33 Patienten (15 %, 95 %-KI = [6,7; 30,9]) und in der Studie C10-004 4/36 Patienten (11 %, 95 %-KI = [4,4; 25,3]) Dialyse (p = 0,889). Somit erreichte die Mehrheit der Patienten nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor einen dialysefreien Status. Dabei zeigte sich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an dialysepflichtigen Patienten.

Für den Endpunkt „Dialysepflicht“ wurden zudem Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zur Baseline waren in den gematchten Populationen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bzw. C10-004 jeweils 19/34 Patienten (56 %) dialysepflichtig (p = 1,000). Am Ende der initialen Evaluationsperiode benötigten unter Ravulizumab-Therapie 2/31 Patienten (6 %, 95 %-KI = [1,8; 20,7]) und unter Eculizumab-Therapie 4/34 Patienten (12 %, 95 %-KI = [4,7; 26,6]) eine Dialyse (p = 0,756). Die Betrachtung der gematchten Populationen ohne die im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten ergab in der Ravulizumab-Studie gegenüber den zur Baseline 13/34 dialysepflichtigen Patienten (38 %) an Tag 183 eine Anzahl von 5/34 Patienten (15 %, 95 %-KI = [6,4; 30,1]). In der Eculizumab-Studie benötigten gegenüber den zur Baseline noch 18/34 dialysepflichtigen Patienten (53 %) am Ende der initialen Evaluationsperiode nur noch 4/34 Patienten (12 %, 95 %-KI = [4,7; 26,6]) eine Dialyse (p = 1,000). Damit bestätigten die Sensitivitätsanalysen die für die gematchten Gesamtpopulationen erzielten Ergebnisse.

Veränderung des CKD-Stadiums

Tabelle 4-97: Anteil der Patienten pro CKD-Stadium (gematchte Populationen) am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311						Eculizumab C10-004					
	CKD-Stadium an Tag 183 [a]						CKD-Stadium an Tag 183					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Gematchte Populationen												
n/m	9/33	6/33	2/33	6/33	4/33	6/33	2/36	8/36	9/36	6/36	6/36	5/36
Anteil (%)	27	18	6	18	12	18	6	22	25	17	17	14
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren												
n/m	8/32	8/32	3/32	6/32	4/32	3/32	2/34	6/34	9/34	6/34	6/34	5/34
Anteil (%)	25	25	9	19	13	9	6	18	26	18	18	15
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten												
n/m	10/34	6/34	2/34	6/34	4/34	6/34	2/34	6/34	9/34	6/34	6/34	5/34
Anteil (%)	29	18	6	18	12	18	6	18	26	18	18	15

a: Im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 verstarben vier Patienten, wobei drei dieser Patienten in der gematchten Population dieser Studie eingeschlossen waren.

In Tabelle 4-97 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten pro CKD-Stadium am Ende der initialen Evaluationsperiode der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) dargestellt. An Tag 183 zeigten innerhalb der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 9/33 Patienten (27 %) CKD-Stadium 1, d.h. eine normale Nierenfunktion, und 6/33 Patienten (18 %) CKD-Stadium 2, was einer nur leichten Einschränkung der Nierenfunktion entspricht. In der gematchten Population der Studie C10-004 waren dagegen 2/36 Patienten (6 %) in CKD-Stadium 1 und 8/36 Patienten (22 %) in CKD-Stadium 2. Unter Behandlung mit Ravulizumab zeigten somit an Tag 183 deutlich mehr Patienten niedrige CKD-Stadien und somit eine normale oder nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion als unter einer Therapie mit Eculizumab.

Ähnliche Ergebnisse ließen sich anhand der Sensitivitätsanalysen feststellen. In den gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren wiesen in der Ravulizumab-Studie 8/32 Patienten (25 %) CKD-Stadium 1 bzw. 8/32 Patienten (25 %) CKD-Stadium 2 auf. In der Eculizumab-Studie wurde bei 2/34 Patienten (6 %) CKD-Stadium 1 und bei 6/34 Patienten (18 %) CKD-Stadium 2 festgestellt. In den gematchten Populationen unter Ausschluss der während der Studien verstorbenen Patienten erreichten unter Behandlung mit Ravulizumab 10/34 Patienten (29 %) bzw. 6/34 Patienten (18 %) und unter Behandlung mit Eculizumab 2/34 Patienten (6 %) bzw. 6/34 Patienten (18 %) CKD-Stadium 1 bzw. 2. Die Sensitivitätsanalysen bestätigten somit das numerisch häufigere Auftreten niedriger CKD-Stadien unter Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zu einer Eculizumab-Therapie.

Tabelle 4-98: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 [a]			Eculizumab C10-004		
	Veränderung des CKD-Stadiums [b]			Veränderung des CKD-Stadiums [b]		
	verbessert [c]	unverändert	verschlechtert [d]	verbessert [c]	unverändert	verschlechtert [d]
Gematchte Populationen						
n/m	26/33	5/33	2/10	27/36	7/36	2/12
Anteil (%)	79	15	20	75	19	17
95 %-KI	62,2; 89,3	6,7; 30,9	5,7; 51	58,9; 86,2	9,8; 35	4,7; 44,8
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren						
n/m	28/32	2/32	2/9	25/34	7/34	2/11
Anteil (%)	88	6	22	74	21	18
95 %-KI	71,9; 95	1,7; 20,1	6,3; 54,7	56,9; 85,4	10,3; 36,8	5,1; 47,7
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten						
n/m	27/34	5/34	2/11	25/34	7/34	2/12
Anteil (%)	79	15	18	74	21	17
95 %-KI	63,2; 89,7	6,4; 30,1	5,1; 47,7	56,9; 85,4	10,3; 36,8	4,7; 44,8

a: Im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 verstarben vier Patienten, wobei drei dieser Patienten in der gematchten Population dieser Studie eingeschlossen waren.

b: Im Vergleich zum CKD-Stadium zur Baseline.

c: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern können.

d: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern können.

Tabelle 4-99: Veränderung des CKD-Stadiums (gematchte Populationen) von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Gematchte Gesamtpopulationen						
ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) [a]						
CKD-Stadium Baseline	**Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183**					
	1 n (%)	**2 n (%)**	**3a n (%)**	**3b n (%)**	**4 n (%)**	**5 n (%)**
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 1)	1 (3)	0	0	0	0	0
3a (n = 0)	0	0	0	0	0	0

3b (n = 1)	1 (3)	0	0	0	0	0
4 (n = 8)	1 (3)	1 (3)	0	3 (9)	1 (3)	2 (6)
5 (n = 23)	6 (18)	5 (15)	2 (6)	3 (9)	3 (9)	4 (12)
Gesamt (n = 33)	**9 (27)**	**6 (18)**	**2 (6)**	**6 (18)**	**4 (12)**	**6 (18)**
C10-004 (Eculizumab)						
CKD-Stadium Baseline	**Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183**					
	1 n (%)	**2 n (%)**	**3a n (%)**	**3b n (%)**	**4 n (%)**	**5 n (%)**
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
3a (n = 2)	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0
3b (n = 5)	1 (3)	0	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0
4 (n = 5)	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)
5 (n = 24)	1 (3)	5 (14)	6 (17)	3 (8)	5 (14)	4 (11)
Gesamt (n = 36)	**2 (6)**	**8 (22)**	**9 (25)**	**6 (17)**	**6 (17)**	**5 (14)**
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren						
ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) [a]						
CKD-Stadium Baseline	**Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183**					
	1 n (%)	**2 n (%)**	**3a n (%)**	**3b n (%)**	**4 n (%)**	**5 n (%)**
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 1)	1 (3)	0	0	0	0	0
3a (n = 1)	1 (3)	0	0	0	0	0
3b (n = 1)	1 (3)	0	0	0	0	0
4 (n = 8)	1 (3)	1 (3)	0	3 (9)	1 (3)	2 (6)
5 (n = 23)	6 (18)	5 (15)	2 (6)	3 (9)	3 (9)	4 (12)
Gesamt (n = 34)	**10 (29)**	**6 (18)**	**2 (6)**	**6 (18)**	**4 (12)**	**6 (18)**
C10-004 (Eculizumab)						
CKD-Stadium Baseline	**Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183**					
	1 n (%)	**2 n (%)**	**3a n (%)**	**3b n (%)**	**4 n (%)**	**5 n (%)**
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
3a (n = 2)	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0
3b (n = 5)	1 (3)	0	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0
4 (n = 5)	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)

5 (n = 22)	1 (3)	3 (9)	6 (18)	3 (9)	5 (15)	4 (12)
Gesamt (n = 34)	**2 (6)**	**6 (18)**	**9 (26)**	**6 (18)**	**6 (18)**	**5 (15)**
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten						
ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)						
CKD-Stadium Baseline	**Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183**					
	1 n (%)	**2 n (%)**	**3a n (%)**	**3b n (%)**	**4 n (%)**	**5 n (%)**
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 3)	2 (6)	1 (3)	0	0	0	0
3a (n = 1)	1 (3)	0	0	0	0	0
3b (n = 2)	2 (6)	0	0	0	0	0
4 (n = 6)	1 (3)	1 (3)	0	3 (9)	1 (3)	0
5 (n = 22)	5 (15)	6 (18)	2 (6)	3 (9)	3 (9)	3 (9)
Gesamt (n = 34)	**11 (32)**	**8 (24)**	**2 (6)**	**6 (18)**	**4 (12)**	**3 (9)**
C10-004 (Eculizumab)						
CKD-Stadium Baseline	**Post-Baseline CKD-Stadium an Tag 183**					
	1 n (%)	**2 n (%)**	**3a n (%)**	**3b n (%)**	**4 n (%)**	**5 n (%)**
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
3a (n = 2)	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0
3b (n = 5)	1 (3)	0	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0
4 (n = 5)	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)
5 (n = 22)	1 (3)	4 (12)	6 (18)	3 (9)	4 (12)	4 (12)
Gesamt (n = 34)	**2 (6)**	**7 (21)**	**9 (26)**	**6 (18)**	**5 (15)**	**5 (15)**

Grüne Schattierung markiert eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline und rote Schattierung markiert eine Verschlechterung zur Baseline.

a: Im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 verstarben vier Patienten, wobei drei dieser Patienten in der gematchten Population dieser Studie eingeschlossen waren.

In Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99 sind die Veränderungen des CKD-Stadiums zur jeweiligen Einschätzung der akuten Nierenfunktion anhand der eGFR von der Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) gezeigt.

Gematchte Gesamtpopulationen

Die gematchten Populationen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Studie wiesen zur

Baseline mehrheitlich eine dem CKD-Stadium 4 oder 5 entsprechende eGFR und somit eine akute hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion bzw. ein schweres akutes Nierenversagen auf. Dabei wurde in der gematchten Gesamtpopulation der Ravulizumab-Studie bei 8/33 Patienten (24 %) eine dem CKD-Stadium 4 und bei 23/33 Patienten (70 %) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR festgestellt. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie wiesen zur Baseline 5/36 Patienten (14 %) eine dem CKD-Stadium 4 und 24/36 Patienten (67 %) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR auf.

In der gematchten Population der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 verbesserte sich die akute Nierenfunktion zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline bei 26/33 Patienten (79 %, 95 %-KI = [62,2; 89,3]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei 5/33 Patienten (15 %, 95 %-KI = [6,7; 30,9]) blieb das CKD-Stadium unverändert und bei 2/10 Patienten (20 %, 95 %-KI = [5,7; 51]) verschlechterte sich das CKD-Stadium relativ zur Baseline. Bei der Mehrheit der Patienten kam es zu einer erheblichen Verbesserung der Nierenfunktion, da sich 19/33 Patienten (58 %) um zwei oder mehr CKD-Stadien und 16/33 Patienten (48 %) um drei oder mehr CKD-Stadien verbesserten. Außerdem verbesserten sich bis Tag 183 6/23 Patienten (26 %) bzw. 5/23 Patienten (22 %) von einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2 analog CKD-Stadium 5) auf CKD-Stadium 1 bzw. CKD-Stadium 2, was einer Verbesserung um fünf bzw. vier CKD-Stadien im Vergleich zur Baseline hin zu einer normalen bzw. nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion entspricht.

In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-004 verbesserten sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode 27/36 Patienten (75 %, 95 %-KI = [58,9; 86,2]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei 7/36 Patienten (19 %, 95 %-KI = [9,8; 35]) blieb das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline unverändert und bei 2/12 Patienten (17 %, 95 %-KI = [4,7; 44,8]) verschlechterte sich das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline. Bei 19/36 Patienten (53 %) kam es zu einer Verbesserung um zwei oder mehr CKD-Stadien und 15/36 Patienten (42 %) verbesserten sich um drei oder mehr CKD-Stadien. 6/24 Patienten (25 %) verbesserten sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode von einem schweren akuten Nierenversagen (eGFR entsprechend CKD-Stadium 5) zur Baseline auf CKD-Stadium 1 (1/24 Patienten, 4 %), was einer normalen Nierenfunktion entspricht, bzw. auf CKD-Stadium 2 (5/24 Patienten, 21 %), was eine nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion anzeigt.

Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung ist definiert als das Vorliegen einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) für mindestens 3 Monate (4). Insgesamt verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 14/32 Patienten (44 %), welche zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 aufwiesen, zum Ende der initialen Evaluationsperiode bis hin zum CKD-Stadium 1 oder 2. Somit konnte bei diesen 14 Patienten unter Ravulizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Bei weiteren 11/32 Patienten (34 %) verbesserte sich die Nierenfunktion trotz bestehender chronischer

Nierenfunktionseinschränkung deutlich. Diese Patienten wiesen an Tag 183 immer noch dem CKD-Stadium 3a oder höheren CKD-Stadien entsprechende eGFR auf, hatten sich jedoch vom CKD-Stadium 5 zur Baseline auf CKD-Stadium 4 (3/32 Patienten, 9 %), 3b (3/32 Patienten, 9 %) oder 3a (2/32 Patienten, 6 %) verbessert. Bei 3/32 Patienten (9 %) war zudem eine Verbesserung der Nierenfunktion von einer dem CKD-Stadium 4 entsprechenden eGFR zur Baseline auf CKD-Stadium 3b zu beobachten.

In der Studie C10-004 konnte bei 10/36 Patienten (28 %), welche zur Baseline eine akute Einschränkung der Nierenfunktion entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 besaßen, unter Eculizumab-Therapie zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) mit dem Erreichen von CKD-Stadium 1 oder 2 die Entwicklung einer chronische Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Bei 17/36 Patienten (47 %) verbesserte sich die Nierenfunktion zudem unter Eculizumab-Behandlung im Kontext einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung, da diese Patienten im Vergleich zur Baseline an Tag 183 niedrigere CKD-Stadien, mindestens aber CKD-Stadium 3a erreichten. So wurde bei den Patienten, welche zur Baseline CKD-Stadium 5 und damit eine schweres akutes Nierenversagen besaßen, an Tag 183 bei 5/36 Patienten (14 %) Stadium 4, bei 3/36 Patienten (8 %) Stadium 3b und bei 6/36 Patienten (17 %) Stadium 3a dokumentiert. Zudem verbesserte sich jeweils ein Patient (3 %) im Rahmen einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung von CKD-Stadium 4 auf 3b, von CKD-Stadium 4 auf 3a und von CKD-Stadium 3b auf 3a.

Gematchte Populationen unter Ausschluss von Patienten *aus ostasiatischen Zentren*

Die Sensitivitätsanalyse der gematchten Population der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren zeigte an Tag 183 28/32 Patienten (88 %, 95 %-KI = [71,9; 95]) mit einer um mindestens ein CKD-Stadium verbesserten Nierenfunktion. Das CKD-Stadium blieb bei 2/32 Patienten (6 %, 95 %-KI = [1,7; 20,1]) unverändert und verschlechterte sich bei 2/9 Patienten (22 %, 95 %-KI = [6,3; 54,7]). Dabei zeigten 6/23 Patienten (26 %) bzw. 5/23 Patienten (22 %) mit einer dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) mit einer dem CKD-Stadium 1 bzw. 2 entsprechenden eGFR eine erhebliche Verbesserung der Nierenfunktion. Ähnlich wie in der gematchten Gesamtpopulation konnte in der gematchten Population unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, bei 15/33 Patienten (45 %) die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden, da diese Patienten zur Baseline eine den CKD-Stadien zwischen 3a und 5 entsprechende eGFR aufwiesen, jedoch bis Tag 183 eine den CKD-Stadien 1 oder 2 entsprechende eGFR erreichten.

Die Sensitivitätsanalyse der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-004 ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren ergab an Tag 183 25/34 Patienten (74 %, 95 %-KI = [56,9; 85,4]) mit einer im Vergleich zur Baseline um mindestens ein CKD-Stadium verbesserten Nierenfunktion. Zudem blieb das CKD-Stadium bei 7/34 Patienten (21 %, 95 %-KI = [10,3; 36,8]) unverändert und verschlechterte sich bei 2/11 Patienten (18 %, 95 %-KI = [5,1; 47,7]). Dabei zeigten 1/22 Patienten (5 %) bzw. 3/22 Patienten (14 %) mit einer dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR zur Baseline zum Ende der initialen

Evaluationsperiode (Tag 183) mit einer dem CKD-Stadium 1 bzw. 2 entsprechenden eGFR eine erhebliche Verbesserung der Nierenfunktion. In der gematchten Population unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren konnte außerdem bei 8/34 Patienten (24 %) die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Diese Patienten wiesen zur Baseline eine den CKD-Stadien zwischen 3a und 5 entsprechende eGFR auf, erreichten jedoch bis Tag 183 eine den CKD-Stadien 1 oder 2 entsprechende eGFR.

Gematchte Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten

Bei Betrachtung der gematchten Population unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten wiesen in der Ravulizumab-Studie an Tag 183 27/34 Patienten (79 %, 95 %-KI = [63,2; 89,7]) eine Verbesserung um mindestens ein CKD-Stadium auf, 5/34 Patienten (15 %, 95 %-KI = [6,4; 30,1]) zeigten keine Veränderung des CKD-Stadiums und bei 2/11 Patienten (18 %, 95 %-KI = [5,1; 47,7]) wurde eine Verschlechterung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline beobachtet. Dabei wurde für 5/22 Patienten (23 %) bzw. 6/22 Patienten (27 %) mit einer dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine dem CKD-Stadium 1 bzw. 2 entsprechende eGFR dokumentiert. In dieser gematchten Population konnte bei 16/31 Patienten (52 %), die zur Baseline eine den CKD-Stadien zwischen 3a und 5 entsprechende eGFR aufwiesen, die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden, da diese Patienten bis Tag 183 eine den CKD-Stadien 1 oder 2 entsprechende eGFR erreichten.

In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-004 wiesen unter Ausschluss der während der Studie verstorbenen Patienten am Ende der initialen Evaluationsperiode 25/34 Patienten (74 %, 95 %-KI = [56,9; 85,4]) eine Verbesserung der Nierenfunktion um mindestens ein CKD-Stadium auf, 7/34 Patienten (21 %, 95 %-KI = [10,3; 36,8]) zeigten keine Veränderung des CKD-Stadiums und bei 2/12 Patienten (17 %, 95 %-KI = [4,7; 44,8]) verschlechterte sich das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline. Dabei wurde für 1/22 Patienten (5 %) bzw. 4/22 Patienten (18 %) mit einer dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR zur Baseline, zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine dem CKD-Stadium 1 bzw. 2 entsprechende eGFR dokumentiert. In dieser gematchten Population konnte außerdem bei 9/34 Patienten (26 %) die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Bei diesen Patienten lag zur Baseline jeweils eine den CKD-Stadien zwischen 3a und 5 entsprechende eGFR vor, welche sich jedoch bis Tag 183 in den Bereich der CKD-Stadien 1 oder 2 verbesserte.

Fazit zur Veränderung des CKD-Stadiums

Insgesamt betrachtet zeigte sich im Hinblick auf die Verbesserung der Nierenfunktion, bewertet anhand der Veränderung des CKD-Stadiums, im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab ein numerischer Vorteil gegenüber einer Therapie mit Eculizumab. So erreichten 45 % der Patienten (15/33 Patienten) unter Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zu 28 % der Patienten (10/36 Patienten) unter Eculizumab-Therapie (indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen) zum Ende der initialen

Evaluationsperiode eine den CKD-Stadien 1 oder 2 entsprechende eGFR und somit eine normale oder nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion. Zudem zeigte sich unter Ravulizumab-Behandlung (11/23 Patienten, 48 %) im Vergleich zu einer Therapie mit Eculizumab (6/24 Patienten, 25 %) ein numerisch größerer Anteil an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen (CKD-Stadium 5) zur Baseline, welche sich bis Tag 183 hin zu einer normalen oder nur noch leicht eingeschränkten Nierenfunktion (CKD-Stadium 1 bzw. 2) verbesserten. Auch der Anteil der Patienten, bei denen eine chronische Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden konnte, war mit 44 % unter der Behandlung mit Ravulizumab numerisch deutlich höher als unter Eculizumab-Therapie mit 28 %. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde auch in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten bestätigt.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Tabelle 4-100: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) (gematchte Populationen) zur Baseline und am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 [a]	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 [a]	Eculizumab C10-004
Gematchte Populationen **Baseline**				
n	36	36	–	–
Mittelwert	13,4	17,2	–	–
SD	9,9	12,0	–	–
Median	10	10	–	–
Min; Max	4,0; 62,0	7,3; 52,5	–	–
p-Wert	0,148		–	
Tag 183				
n	33	36	33	36
Mittelwert	55,7	45,5	41,8	28,2
SD	38	25,3	36,6	25
SEM	6,34	4,22	6,11	4,17
Median	49	47,6	39	24,3
Min; Max	2,0; 118,0	10,0; 107,6	-13,0; 108,0	-12,7; 80,3
p-Wert	0,198		0,081	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren **Baseline**				

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 [a]	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 [a]	Eculizumab C10-004
n	34	34	–	–
Mittelwert	13,7	16,4	–	–
SD	9,9	10,7	–	–
Median	10	10	–	–
Min; Max	4,0; 62,0	7,3; 46,7	–	–
p-Wert	0,279		–	
Tag 183				
n	32	34	32	34
Mittelwert	59,6	43,4	45,7	27
SD	33,9	24,5	33,3	24,6
SEM	5,81	4,2	5,71	4,23
Median	59,5	45,9	47,5	22,3
Min; Max	9,0; 118,0	10,0; 107,6	-13,0; 108,0	-12,7; 80,3
p-Wert	0,031		0,012	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten **Baseline**				
n	34	34	–	–
Mittelwert	15	17,7	–	–
SD	11,8	12,3	–	–
Median	10	10	–	–
Min; Max	4,0; 62,0	7,3; 52,5	–	–
p-Wert	0,363		–	
Tag 183				
n	34	34	34	34
Mittelwert	57,4	43,5	42,4	25,9
SD	38,8	24,7	36,3	23,7
SEM	6,65	4,24	6,22	4,06
Median	50	45,9	40,8	22,3
Min; Max	2,0; 118,0	10,0; 107,6	-13,0; 108,0	-12,7; 80,3
p-Wert	0,084		0,030	

Die p-Werte basieren jeweils auf dem Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test).

a: Im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 verstarben vier Patienten, wobei drei dieser Patienten in der gematchten Population dieser Studie eingeschlossen waren.

Die beobachteten eGFR-Werte sowie die absolute Veränderung der eGFR im Vergleich zur Baseline für die gematchten Populationen der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) sind in Tabelle 4-100 dargestellt. Zur Baseline betrug die durchschnittliche eGFR in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 13,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 9,9, Median = 10) und in der Studie C10-004 17,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,0, Median = 10). Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline im Mittel eine ähnlich stark ausgeprägte (p = 0,148), erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion.

Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug die mittlere eGFR der gematchten Population 55,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 38, Median = 49) und hatte sich damit im Mittel um 41,8 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,6, Median = 39) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 45,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 25,3, Median = 47,6). Die mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline betrug dabei 28,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 25, Median = 24,3). Damit wiesen die Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab an Tag 183 numerisch eine höhere eGFR auf als Patienten unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,198). Dabei war für die mittlere Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein statistischer Trend zum Vorteil einer Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zu beobachten (p = 0,081).

Die Betrachtung der im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse analysierten gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren ergab für die Ravulizumab-Studie an Tag 183 eine mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline um 45,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33,3, Median = 47,5), während sich in der Eculizumab-Studie die eGFR dieser Patienten im Mittel um 27 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,6, Median = 22,3) verbessert hatte (p = 0,012). In den gematchten Populationen unter Ausschluss der während der Studien verstorbenen Patienten betrug die mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline in der Ravulizumab-Studie 42,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,3, Median = 40,8) und in der Studie C10-004 25,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 23,7, Median = 22,3) (p = 0,030). Die Sensitivitätsanalysen zeigten somit im Vergleich zu einer Behandlung mit Eculizumab einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf die mittlere Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline und bestätigten somit die Robustheit des anhand der gematchten Populationen ermittelten statistischen Trends zur Überlegenheit einer Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Gesamtschau der Ergebnisse

Zusammenfassend wurde unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine erhebliche Verbesserung der Nierenfunktion erwachsener aHUS-Patienten beobachtet. So kam es während der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) insgesamt zu einer deutlichen Reduktion des Anteils an dialysepflichtigen Patienten: In den gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 bzw. C10-004 reduzierte sich der Anteil an dialysepflichtigen Patienten von 42 % (15/36 Patienten) bzw. 56 % (20/36 Patienten) zur Baseline (p = 0,346) auf 15 % (5/33 Patienten) bzw. 11 %

(4/36 Patienten) an Tag 183 (p = 0,889). Auch im deskriptiven Vergleich der Studien zeigte sich sowohl in der initialen Evaluationsperiode als auch in der Extensionsperiode unter der Therapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab ein vergleichbar geringer Anteil an dialysepflichtigen Patienten.

Zudem wurde der Zustand der Nierenfunktion in den Studien anhand den der jeweiligen eGFR entsprechenden CKD-Stadien bestimmt. Zur Baseline sowie zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurde so die akute Nierenfunktion ermittelt, anhand welcher über die Studiendauer hinweg ebenfalls die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung nachvollzogen werden kann. Dabei zeigte sich bei den erwachsenen aHUS-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verringerung der CKD-Stadien und damit eine Verbesserung der Nierenfunktion sowie die Verhinderung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung. In den gematchten Populationen wiesen zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 70 % der Patienten (23/33 Patienten) bzw. in der Studie C10-004 67 % der Patienten (24/36 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR (akutes schweres Nierenversagen) auf, sodass in beiden Studien eine vergleichbare Anzahl an Patienten mit schweren Nierenfunktionseinschränkungen zu Studienbeginn zu finden war. Eine Verbesserung um mindestens ein CKD-Stadium wurde in den gematchten Populationen in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 79 % der Patienten (26/33 Patienten) und in der Studie C10-004 bei 75 % der Patienten (27/36 Patienten) dokumentiert. Somit war zwischen den Studien ein ähnlicher Anteil an Patienten mit verbessertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline zu beobachten.

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

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf den Anteil an Patienten, bei denen die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden konnte. So

war im deskriptiven Vergleich in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 36,4 % der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR (16/44 Patienten) an Tag 183 eine Verbesserung der eGFR auf CKD-Stadium 1 oder 2 zu beobachten. In der Eculizumab-Studie C10-004 zeigte sich eine entsprechende Verbesserung bei 19,5 % der Patienten (8/41 Patienten). Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde in den gematchten Gesamtpopulationen an Tag 183 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 44 % (14/32 Patienten) und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28 % der Patienten (10/36 Patienten) mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR eine Verbesserung auf CKD-Stadium 1 oder 2 beobachtet. Somit konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Auch dieser numerische Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten bestätigt.

Auch anhand der absoluten eGFR-Werte zeigte sich bei allen Patienten zur Baseline eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion. Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor kam es insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der eGFR und damit zu einer Steigerung der Nierenfunktion. Im indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis von gematchten Populationen wurde an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab im Mittel eine numerisch höhere eGFR erzielt (55,7 mL/min/1,73 m^2) als unter Eculizumab-Behandlung (45,5 mL/min/1,73 m^2) (p = 0,198). Dabei ergab sich für die unter Ravulizumab-Behandlung erzielte mittlere absolute Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline (41,8 mL/min/1,73 m^2) ein statistischer Trend zum Vorteil von Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (28,2 mL/min/1,73 m^2) (p = 0,081). In der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren wiesen die mit Ravulizumab behandelten Patienten an Tag 183 mit 59,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33,9, Median = 59,5) eine statistisch signifikant höhere durchschnittliche eGFR (p = 0,031) als die mit Eculizumab behandelten Patienten mit im Mittel 43,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,5, Median = 45,9) auf. Auch die durchschnittliche Verbesserung der eGFR war mit 45,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33,3, Median = 47,5) im Vergleich zu 27 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,6, Median = 22,3) unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant größer als unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,012). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten beobachtet. Auch hier war die mittlere eGFR an Tag 183 unter Ravulizumab-Behandlung numerisch höher als unter einer Behandlung mit Eculizumab (p = 0,084), wobei sich hinsichtlich der Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab zeigte (p = 0,030).

Insgesamt verbesserte sich die Nierenfunktion der erwachsenen aHUS-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor deutlich, wie anhand der Reduktion des Anteils an Patienten mit Dialysepflicht festgestellt wurde. Unter der Behandlung mit Ravulizumab konnte bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem schweren akuten

Nierenversagen zur Baseline eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Zudem konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Auch hinsichtlich der beobachteten eGFR sowie der Verbesserung der eGFR wurden numerische Vorteile von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt, die in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten statistisch signifikant waren.

4.3.2.3.3.3 Fatigue – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pädiatrische Patienten	
Studien-übergreifend	**Deskriptiver Vergleich** Bei pädiatrischen Patienten wurde zur Erfassung der Fatigue der Fragebogen *Pediatric FACIT Fatigue* (Peds-FACIT-F) verwendet. Dieser beinhaltet eine Sammlung an kindgerechten Fragen, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten bewerten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (die ganze Zeit). Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Zur Berechnung der Gesamtskalenwerte wurde die Richtlinie zur Wertung der FACIT-Fatigue-Subskala angewendet: Alle negativ formulierten Items wurden umgepolt, indem die jeweilige Antwort von 4 subtrahiert wurde. Nach der Umpolung der betreffenden Items wurden alle Items aufsummiert. Der Fatigue-Subskalenwert wurde dann berechnet, indem die Summe aller Items zunächst mit 13 multipliziert und dann durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Diese Berechnung ist valide, solange mehr als 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden. Der Peds-FACIT-F wurde speziell für Kinder und Jugendliche entwickelt, um Fatigue entsprechend ihrer Bedürfnisse zu erfassen. Obwohl dieser Fragebogen eigentlich für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 7 Jahren vorgesehen ist, wurde er in Absprache mit den Autoren des Peds-FACIT-F auch bei jüngeren Kindern erhoben. Wenn erforderlich, geschah das Ausfüllen des Fragebogens mit Hilfe eines Elternteils oder Vormundes. **Indirekter Vergleich** Zur Erhebung von Fatigue wurde für die pädiatrischen Studien der *Pediatric Functional Assessment of Chronic Therapy* (FACIT) *Fatigue* (Peds-FACIT-F) verwendet. Es wurden die beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode sowie die absolute Veränderung der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte im Vergleich zur Baseline dargestellt. Zudem wurden die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 bzw. mindestens 4,7 Punkte sowie das entsprechende 95 %-KI ermittelt. Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der beobachteten Peds-FACIT-F-

	Gesamtskalenwerte sowie der Veränderung der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte im Vergleich zur Baseline wurden mittels Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) statistisch getestet. Zur statistischen Analyse von Unterschieden im Hinblick auf den Anteil an Respondern wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet.
ALXN1210-aHUS-312	Der Peds-FACIT-F wurde in der initialen Evaluationsperiode an den Tagen 1, 8 (±2 Tage), 29 (±3 Tage), 71 (±3 Tage), 127 (±5 Tage) und 183 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±2 Tage) erhoben. In der Extensionsperiode war die Erhebung an den Tagen 351 (±5 Tage), 575 (±5 Tage), 743 (±5 Tage) sowie zum Ende der Studie bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±5 Tage) vorgesehen. Patienten ab einem Alter von 8 Jahren füllten den Fragebogen selbstständig aus und Patienten unter 8 Jahren füllten den Fragebogen mit der Hilfe der betreuenden Person aus, sodass Fatigue für das gesamte FA-Set erhoben wurde. An den Tagen, an denen die Studienmedikation verabreicht wurde, wurde der Fragebogen vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. Die beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des Peds-FACIT-F-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline wurde verwendet, um zu testen, ob die Veränderung zur Baseline zu jedem Zeitpunkt von 0 verschieden war. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Außerdem wurden für Kohorte 1 die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von mindestens 3 Punkten sowie das exakte zweiseitige 95 %-KI mithilfe der Clopper-Pearson-Methode über die Zeit berechnet. Diese Analyse wurde post-hoc für beide Kohorten der Studie für die für den Peds-FACIT-F ermittelte klinische Relevanzschwelle von mindestens 4,7 Punkten wiederholt (81, 188).
C10-003	Die gesamte ITT-Population wurde zur Erhebung des Endpunktes Fatigue herangezogen. Da der Fragebogen für Patienten ab einem Alter von 7 Jahren vorgesehen ist, wurden die Daten separat für die gesamte ITT-Population und für Patienten im Alter von 7 bis 17 Jahren dargestellt. In der initialen Evaluationsperiode wurde der Peds-FACIT-F abhängig vom Körpergewicht der Patienten zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • Bei Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg wurde der Peds-FACIT-F planmäßig in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 28, 56, 84, 112, 140, 168 und 182 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie erhoben. • Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis unter 40 kg fand die Erhebung jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 42, 70, 98, 126, 154, 168 und 182 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie statt. • Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg war die Erhebung des Peds-FACIT-F jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 35, 63, 91, 119, 147, 175 und 189 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie vorgesehen. • Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 5 kg bis unter 10 kg war die Erhebung des Peds-FACIT-F jeweils in der Screening-Phase und an den Tagen 0, 7, 49, 91, 112, 154 und 175 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie vorgesehen. In der Extensionsperiode war die Erhebung des Peds-FACIT-F bei allen Patienten alle 12 Wochen sowie zur letzten Studienvisite vorgesehen. Die beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt

	mittels Vorzeichen-Rang-Test statistisch getestet. Außerdem wurde ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline eingesetzt. Der Patient wurde als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Außerdem wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um die für den Peds-FACIT-F ermittelte klinische Relevanzschwelle von mindestens 4,7 Punkten (81) sowie das exakte zweiseitige 95 %-KI mithilfe der Clopper-Pearson-Methode über die Zeit post-hoc berechnet (189).
Erwachsene Patienten	
Studien-übergreifend	**Deskriptiver Vergleich** Fatigue wurde bei erwachsenen Patienten anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) erhoben. Diese beinhaltet eine Sammlung an Fragen in Bezug zur Lebensqualität, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die von den Patienten selbst berichtete Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten bewerten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark). Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Zur Berechnung der Gesamtskalenwerte wurde die Richtlinie zur Wertung der FACIT-Fatigue-Subskala angewendet: Alle negativ formulierten Items wurden umgepolt, indem die jeweilige Antwort von 4 subtrahiert wurde. Nach der Umpolung der betreffenden Items wurden alle Items aufsummiert. Der Fatigue-Subskalenwert wurde dann berechnet, indem die Summe aller Items zunächst mit 13 multipliziert und dann durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Diese Berechnung ist valide, solange mehr als 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden. **Indirekter Vergleich** Es wurden die beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode sowie die absolute Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte im Vergleich zur Baseline dargestellt. Zudem wurden die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte sowie das 95 %-KI ermittelt. Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte im Vergleich zur Baseline wurden mittels Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) statistisch getestet. Zur statistischen Analyse von Unterschieden im Hinblick auf den Anteil an Respondern wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet. Zudem wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Das *Propensity Score-Matching* wurde für die Studienpopulationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. von während der Studien verstorbenen Patienten angewendet. Anschließend wurden die Analysen mittels der oben beschriebenen Methodik durchgeführt.
ALXN1210-aHUS-311	Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde an den Tagen 1, 8 (±2 Tage), 29 (±3 Tage), 71 (±3 Tage), 127 (±5 Tage) und 183 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±2 Tage) erhoben. An den Tagen, an denen die Studienmedikation verabreicht wurde, füllten die Patienten den Fragebogen vor der Gabe der Studienmedikation aus. Die beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline wurde

	verwendet, um zu testen, ob die Veränderung zur Baseline zu jedem Zeitpunkt von 0 verschieden war. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Außerdem wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um die klinische Relevanzschwelle von mindestens 3 Punkten (83, 100, 101) sowie das exakte zweiseitige 95 %-KI mithilfe der Clopper-Pearson-Methode über die Zeit berechnet.
C10-004	Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde planmäßig an den Tagen 0, 28, 112 und 182 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie erhoben. Die beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt mittels Vorzeichen-Rang-Test statistisch getestet. Außerdem wurde ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline eingesetzt. Der Patient wurde als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Außerdem wurden post-hoc die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um die klinische Relevanzschwelle von mindestens 3 Punkten (83, 100, 101) sowie das exakte zweiseitige 95 %-KI mithilfe der Clopper-Pearson-Methode über die Zeit berechnet (190).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 sowie ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt Fatigue von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bei den zur Erhebung des Endpunktes Fatigue eingesetzten Instrumenten handelt es sich um subjektive Berichte der Patienten bzw. der betreuenden Personen, die durch die fehlende Verblindung potenziell verzerrt sein können. Es wurden alle Patienten des FA-Sets bzw. der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Pädiatrische Patienten

Deskriptiver Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab

Tabelle 4-102: Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003			
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)		7 bis < 18 Jahre, N = 11		ITT-Population, N = 22	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline								
n	9	–	8	–	10	–	16	–
Mittelwert (SD)	31,44 (13,648)	–	48,88 (3,603)	–	27,77 (12,193)	–	22,98 (12,690)	–
Median	35,00	–	50,00	–	23,00	–	20,50	–
Min; Max	4,00; 44,00	–	42,00; 52,00	–	16,00; 50,00	–	5,00; 50,00	–
Tag 8								
n	9	9	8	8	9	8	17	15
Mittelwert (SD)	33,58 (12,845)	2,14 (14,049)	47,50 (5,425)	−1,38 (2,066)	37,94 (7,064)	11,06 (8,946)	31,91 (10,628)	9,84 (12,880)
Median	38,00	0,00	50,00	−1,00	38,00	10,50	33,00	9,00
Min; Max	6,00; 48,00	−22,00; 29,00	38,00; 52,00	−5,00; 1,00	27,00; 49,00	−1,00; 22,00	6,00; 49,00	−18,00; 31,00
LS-Mittelwert	–	2,463	–	−1,378	–	8,616912	–	8,383007
95 %-KI	–	−2,811; 7,737	–	−3,285; 0,530	–	5,215; 12,019	–	4,674; 12,092
p-Wert	–	0,3455	–	0,1496	–	<0,0001	–	<0,0001

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003			
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)		7 bis < 18 Jahre, N = 11		ITT-Population, N = 22	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 29								
n	9	9	7	7	5	5	11	9
Mittelwert (SD)	44,89 (6,642)	13,44 (17,601)	49,71 (2,928)	1,14 (1,773)	41,60 (3,209)	12,60 (9,397)	40,73 (7,901)	19,33 (12,855)
Median	48,00	4,00	52,00	1,00	43,00	17,00	42,00	18,00
Min; Max	32,00; 52,00	−2,00; 48,00	46,00; 52,00	−1,00; 4,00	36,00; 44,00	−1,00; 22,00	25,00; 52,00	−1,00; 45,00
LS-Mittelwert	–	13,769	–	0,424	–	15,933513	–	20,800542
95 %-KI	–	8,495; 19,043	–	−1,514; 2,361	–	12,066; 19,801	–	16,551; 25,050
p-Wert	–	<0,0001	–	0,6571	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 71								
n	9	9	8	8	6	5	13	10
Mittelwert (SD)	47,78 (5,890)	16,33 (15,264)	50,00 (2,619)	1,13 (1,126)	49,28 (3,109)	22,19 (13,862)	44,28 (11,541)	24,39 (11,863)
Median	51,00	8,00	51,00	1,00	49,83	27,67	47,67	24,00
Min; Max	38,00; 52,00	3,00; 48,00	45,00; 52,00	0,00; 3,00	45,00; 52,00	2,00; 36,00	11,00; 52,00	2,00; 45,00
LS-Mittelwert	–	16,658	–	1,122	–	17,555427	–	22,360254
95 %-KI	–	11,383; 21,932	–	−0,785; 3,030	–	13,847; 21,264	–	18,238; 26,482
p-Wert	–	<0,0001	–	0,2372	–	<0,0001	–	<0,0001

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003			
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)		7 bis < 18 Jahre, N = 11		ITT-Population, N = 22	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 127								
n	9	9	8	8	6	5	13 [b]	12 [b]
Mittelwert (SD)	47,67 (5,408)	16,22 (16,053)	49,13 (5,463)	0,25 (3,536)	49,50 (2,739)	22,45 (12,677)	46,71 (5,342)	19,39 (13,409)
Median	50,00	7,00	52,00	0,50	50,00	29,00	48,00	21,00
Min; Max	36,00; 52,00	3,00; 48,00	37,00; 52,00	−5,00; 6,00	45,00; 52,00	2,00; 32,00	35,00; 52,00	−9,00; 32,11
LS-Mittelwert	–	16,546	–	0,247	–	–	–	20,598967
95 %-KI	–	11,272; 21,821	–	−1,660; 2,155	–	–	–	16,682; 24,516
p-Wert	–	<0,0001	–	0,7918	–	0,0625 [a]	–	<0,0001
Tag 183								
n	9	9	8	8	10	9	18 [c]	15 [c]
Mittelwert (SD)	48,22 (5,848)	16,78 (14,704)	48,88 (5,410)	0,00 (2,268)	48,70 (4,900)	19,25 (12,603)	43,78 (9,674)	21,76 (11,251)
Median	52,00	10,00	52,00	0,00	51,00	21,27	47,50	21,27
Min; Max	36,00; 52,00	4,00; 48,00	37,00; 52,00	−5,00; 3,00	37,00; 52,00	0,00; 33,00	18,00; 52,00	0,00; 41,00
LS-Mittelwert	–	17,102	–	−0,003	–	–	–	–
95 %-KI	–	11,828; 22,376	–	−1,910; 1,905	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,9978	–	0,0078 [a]	–	0,0001 [a]

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003			
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)		7 bis < 18 Jahre, N = 11		ITT-Population, N = 22	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 351								
n	9	9	8	8	2	2	4 [d]	3 [d]
Mittelwert (SD)	48,11 (5,968)	16,67 (15,297)	47,63 (4,470)	−1,25 (2,712)	49,0 (2,828)	8,5 (2,121)	51,75 (0,500)	23,00 (18,248)
Median	51,00	9,00	49,00	−1,00	49,00	8,50	52,00	32,00
Min; Max	35,00; 52,00	3,00; 47,00	40,00; 52,00	−7,00; 2,00	47,00; 51,00	7,00; 10,00	51,00; 52,00	2,00; 35,00
LS-Mittelwert	–	16,991	–	−1,253	–	–	–	23,018221
95 %-KI	–	11,717; 22,265	–	−3,160; 0,655	–	–	–	16,709; 29,328
p-Wert	–	<0,0001	–	0,1886	–	0,5000 [a]	–	<0,0001
Tag 575								
n	5	5	–	–	–	–	–	–
Mittelwert (SD)	45,00 (5,831)	17,40 (17,184)	–	–	–	–	–	–
Median	44,00	8,00	–	–	–	–	–	–
Min; Max	39,00; 52,00	5,00; 46,00	–	–	–	–	–	–
LS-Mittelwert	–	16,312	–	–	–	–	–	–
95 %-KI	–	9,834; 22,791	–	–	–	–	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–	–	–	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312				Eculizumab C10-003			
	Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		Kohorte 2 (FA-Set, N = 10)		7 bis < 18 Jahre, N = 11		ITT-Population, N = 22	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-003 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.

Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM. In der Studie ALXN1210-aHUS-312 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes zur Baseline. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine *Compound Symmetry*-Kovarianzstruktur verwendet. In der Studie C10-003 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und die kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline.

n.b.: nicht bestimmbar

a: p-Wert aus Vorzeichen-Rang-Test.

b: Hier sind die Daten von Tag 134 dargestellt.

c: Hier sind die Daten von Tag 176 dargestellt.

d: Hier sind die Daten von Tag 358 dargestellt.

Die beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte sowie deren Veränderung relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode sowie in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 sind in Tabelle 4-102 dargestellt. Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline zeigten die Patienten beider Studien eine mittlere Ausprägung der Fatigue. So betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie 31,4 Punkte (SD = 13,6, Median = 35,0). In der Eculizumab-Studie lag der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert bei den 7- bis unter 18-jährigen Patienten zur Baseline bei 27,8 Punkten (SD = 12,2, Median = 23,0) und in der ITT-Population bei 23,0 Punkten (SD = 12,7, Median = 20,5).

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigten sich in Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie und in der Eculizumab-Studie im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Fatigue. So betrug die mittlere geschätzte Verbesserung der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie an Tag 183 16,8 Punkte (95 %-KI = [11,8; 22,4]). Diese Verbesserung war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert lag zu diesem Zeitpunkt bei 48,2 Punkten (SD = 5,8, Median = 52,0), sodass die Kinder und Jugendlichen von keiner bedeutsamen Beeinträchtigung durch Fatigue mehr berichteten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Eculizumab-Studie. Hier hatte sich der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert am Ende der initialen Evaluationsperiode bei den 7- bis unter 18-jährigen Patienten im Vergleich zur Baseline im Mittel um 19,3 Punkte (SD = 12,6, Median = 21,3, $p = 0,0078$) auf durchschnittlich 48,7 Punkte (SD = 4,9, Median = 51,0) verbessert. In der ITT-Population zeigte sich an Tag 176 eine mittlere Verbesserung von 21,8 Punkten (SD = 11,3, Median = 21,3, $p = 0,0001$). Der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der ITT-Population betrug 43,8 Punkte (SD = 9,7, Median = 47,5). Die in der initialen Evaluationsperiode erzielten Verbesserungen der Fatigue blieben in beiden Studien auch in der Extensionsperiode bestehen.

Wie aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, zeigten die Patienten der Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie mit einem mittleren Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 48,9 Punkten (SD = 3,6, Median = 50,0) bereits zur Baseline nur eine geringe Ausprägung der Fatigue. Nach der Umstellung der Patienten auf eine Behandlung mit Ravulizumab blieb die Ausprägung der Fatigue gleichbleibend gering. So betrug der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 48,9 Punkte (SD = 5,4, Median = 52,0) und an Tag 351 der Extensionsperiode 47,6 Punkte (SD = 4,5, Median = 49,0).

Tabelle 4-103: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte bzw. um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode sowie in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)
	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte
Tag 8			
n	9	9	15
Anzahl Responder	3	3	10
Anteil an Respondern (%)	33,3	33,3	66,7
95 %-KI	7,5; 70,1	7,5; 70,1	38,4; 88,2
Tag 29			
n	9	9	6
Anzahl Responder	7	4	5
Anteil an Respondern (%)	77,8	44,4	83,3
95 %-KI	40,0; 97,2	13,7; 78,8	35,9;99,6
Tag 71			
n	9	9	9
Anzahl Responder	9	8	8
Anteil an Respondern (%)	100,0	88,9	88,9
95 %-KI	66,4; 100,0	51,8; 99,7	51,8;99,7
Tag 127			
n	9	9	10
Anzahl Responder	9	7	9
Anteil an Respondern	100,0	77,8	90,0

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (FA-Set, N = 18)		Eculizumab C10-003 (ITT-Population, N = 22)
	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte
(%)			
95 %-KI	66,4; 100,0	40,0; 97,2	55,5; 99,7
Tag 183			
n	9	9	15
Anzahl Responder	9	8	13
Anteil an Respondern (%)	100,0	88,9	86,7
95 %-KI	66,4; 100,0	51,8; 99,7	59,5; 98,3
Tag 351			
n	9	9	9
Anzahl Responder	9	8	8
Anteil an Respondern (%)	100,0	88,9	88,9
95 %-KI	66,4; 100,0	51,8; 99,7	51,8; 99,7
Tag 575			
n	5	5	–
Anzahl Responder	5	5	–
Anteil an Respondern (%)	100,0	100,0	–
95 %-KI	47,8; 100,0	47,8; 100,0	–

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-003 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.

Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.

Tabelle 4-103 zeigt den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte bzw. um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab).

Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 hatten unter der Behandlung mit Ravulizumab alle Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (9/9 Patienten, 100,0 %, 95 %-KI = [66,4; 100,0]) eine Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte erreicht. Bei 88,9 % der Patienten der Kohorte 1 (8/9 Patienten, 95 %-KI = [51,8; 99,7]) zeigte sich an Tag 183 der Ravulizumab-Studie außerdem eine Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue. Zum Ende der Extensionsperiode zeigten alle Patienten unter Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte (Tag 575: 5/5 Patienten, 100,0 %, 95 %-KI = [47,8; 100,0]). In der Eculizumab-Studie zeigte sich an Tag 183 bei 86,7 % der Patienten (13/15 Patienten, 95 %-KI = [59,5; 98,3]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 4,7 Punkte. An Tag 351 der Extensionsperiode betrug der Anteil an Respondern 88,9 % (8/9 Patienten, 95 %-KI = [51,8; 99,7]).

Für Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden keine Responderanalysen zur Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes vorgenommen, da die Patienten in dieser Kohorte bereits zuvor für mindestens drei Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Wie oben beschrieben war die Fatigue bei den Patienten der Kohorte 2 zur Baseline sowie an Tag 183 nur gering ausgeprägt. Somit war für diese Kohorte innerhalb der Studie keine klinisch relevante Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes zu erwarten.

Indirekter Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen

Tabelle 4-104: Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte (gematchte Populationen) zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003
Gematchte Populationen **Baseline**				
n	10	10	–	–
Mittelwert	30,6	22,7	–	–
SD	13,2	10,2	–	–
Median	33,5	20,5	–	–
Min; Max	4,0; 44,0	7,0; 44,0	–	–
p-Wert	0,151		–	

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003
Tag 183				
n	11	12	10	10
Mittelwert	47,8	47,2	16,9	25
SD	5,8	6	13,9	11,5
SEM	1,44	1,49	3,47	2,89
Median	51	50	10,5	24,5
Min; Max	36,0; 52,0	38,0; 52,0	4,0; 48,0	0,0; 45,0
p-Wert	0,793		0,173	

Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Zweistichproben-t-Test (Welch-Test).

Die beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte sowie deren absolute Veränderung zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline für die gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) sind in Tabelle 4-104 dargestellt. Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52 Punkte, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der gematchten Population der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 30,6 Punkte (SD = 13,2, Median = 33,5) und in der Eculizumab-Studie C10-003 22,7 Punkte (SD = 10,2, Median = 20,5). Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline eine ähnliche Ausprägung (p = 0,151) einer mittelschweren Fatigue.

Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der gematchten Population 47,8 Punkte (SD = 5,8, Median = 51) und hatte sich damit im Mittel um 16,9 Punkte (SD = 13,9, Median = 10,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode ein mittlerer Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 47,2 Punkten (SD = 6, Median = 50). Die mittlere Verbesserung des Peds-FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes betrug dabei 25,0 Punkte (SD = 11,5, Median = 24,5). Damit war unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue zu beobachten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich des mittleren beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes (p = 0,793) bzw. dessen mittlerer absoluter Verbesserung relativ zur Baseline (p = 0,173).

Tabelle 4-105: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1			Eculizumab C10-003			p-Wert
	n/m	Anteil %	95 %-KI	n/m	Anteil %	95 %-KI	
Gematchte Populationen							
Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte	10/10	100	72,2; 100,0	9/10	90	59,6; 98,2	1,000
Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.							

In Tabelle 4-105 ist der Anteil an pädiatrischen Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert an Tag 183 um mindestes 4,7 Punkte relativ zur Baseline dargestellt. Eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue wurde in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 unter Behandlung mit Ravulizumab von allen Patienten (10/10 Patienten, 100 %, 95 %-KI = [72,2; 100,0]) erreicht. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-003 betrug der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte 90 % (9/10 Patienten, 95 %-KI = [59,6; 98,2]). Damit wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab bei einem ähnlich hohen Anteil an pädiatrischen aHUS-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue beobachtet (p = 1,000).

Gesamtschau der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigte sich bei pädiatrischen aHUS-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche sowie statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue im Vergleich zur Baseline. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurden für den mittleren beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert und dessen mittlere absolute Verbesserung relativ zur Baseline im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt (p = 0,793 bzw. p = 0,173).

Im deskriptiven Vergleich zeigte sich an Tag 183 in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 bei 89 % der Patienten (8/9 Patienten) und in der Eculizumab-Studie C10-003 bei 87 % der Patienten (13/15 Patienten) eine klinisch relevante Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen erreichten unter Ravulizumab-Behandlung alle Patienten (10/10 Patienten) und unter Eculizumab-Therapie 90 % (9/10 Patienten) der Patienten eine solche klinisch relevante Verbesserung der Fatigue

(p = 1,000). Somit zeigte sich für den Anteil an pädiatrischen Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die in der initialen Evaluationsperiode erzielten Verbesserungen der Fatigue blieben in beiden Studien auch in der Extensionsperiode bestehen.

Die Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 zeigte sowohl zur Baseline als auch zum Ende der initialen Evaluationsperiode nur eine geringe Ausprägung der Fatigue, da diese Patienten bereits zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden. Aus diesem Grund wurde für diese Kohorte keine Responderanalyse zur Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes vorgenommen, da somit keine klinisch relevanten Verbesserungen der Fatigue zu erwarten waren.

Erwachsene Patienten

Deskriptiver Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab

Tabelle 4-106: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)		Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	51	–	32	–
Mittelwert (SD)	24,03 (15,279)	–	25,13 (12,359)	–
Median	24,00	–	26,00	–
Min; Max	0; 51	–	5,00; 49,00	–
Tag 8				
n	53	49	–	–
Mittelwert (SD)	31,52 (11,971)	6,80 (11,893)	–	–
Median	33,00	9,00	–	–
Min; Max	7; 50	-23; 44	–	–
LS-Mittelwert	–	6,677	–	–
95 %-KI	–	3,716; 9,637	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–
Tag 29				
n	52	48	28	26
Mittelwert (SD)	37,35 (12,712)	12,99 (14,321)	33,08 (12,553)	7,30 (13,225)
Median	40,50	10,50	35,50	4,50

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)		Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0; 52	-11; 46	3,00; 50,00	-20,00; 38,00
LS-Mittelwert	–	13,307	–	6,968008
95 %-KI	–	9,967; 16,647	–	3,204; 10,732
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0004
Tag 71				
n	50	47	1	1
Mittelwert (SD)	41,52 (9,482)	17,94 (15,951)	26,00	-10,00
Median	45,00	16,00	26,00	-10,00
Min; Max	7; 52	-13,6667; 47	26,00; 26,00	-10,00; -10,00
LS-Mittelwert	–	17,187	–	–
95 %-KI	–	14,343; 20,032	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–
Tag 127				
n	49	45	1	1
Mittelwert (SD)	42,67 (10,672)	19,52 (16,300)	35,00	-1,00
Median	46,00	21,00	35,00	-1,00
Min; Max	4; 52	-13; 49	35,00; 35,00	-1,00; -1,00
LS-Mittelwert	–	18,394	–	–
95 %-KI	–	15,527; 21,262	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–
Tag 183				
n	48	44	25	23
Mittelwert (SD)	42,85 (8,796)	19,15 (16,212)	41,12 (10,492)	17,24 (11,993)
Median	45,50	20,00	43,00	17,00
Min; Max	12; 52	-16; 48	9,00; 52,00	1,00; 43,00
LS-Mittelwert	–	18,696	–	15,58052
95 %-KI	–	16,105; 21,286	–	11,653; 19,509
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 351				
n	19	16	4	4
Mittelwert (SD)	43,21 (7,976)	13,53 (13,685)	33,75 (15,392)	17,00 (20,494)
Median	45,00	16,50	39,50	16,00
Min; Max	21; 52	−17; 32,4545	11,00; 45,00	−4,00; 40,00

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)		Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
LS-Mittelwert	–	17,500	–	14,67312
95 %-KI	–	14,303; 20,696	–	6,624; 22,722
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0004

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-004 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline. In der Studie C10-004 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und die kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline.

Die FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte im Verlauf der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 sind in Tabelle 4-106 dargestellt. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Studie 24,0 Punkte (SD = 15,3, Median = 24,0) und in der Eculizumab-Studie 25,1 Punkte (SD = 12,4, Median = 26,0). Damit zeigten die Patienten in beiden Studien zur Baseline eine mittlere Ausprägung der Fatigue.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich unter der Behandlung bei beiden Arzneimitteln im Mittel ein Anstieg der Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline und damit eine Verbesserung der Fatigue. So lag der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 in der Ravulizumab-Studie bei 42,9 Punkten (SD = 8,8, Median = 45,5) und hatte sich damit im Mittel signifikant um 19,2 Punkte (95 %-KI = [16,1; 21,3], $p < 0,0001$) verbessert. In der Eculizumab-Studie betrug der mittlere Gesamtskalenwert an Tag 183 41,1 Punkte (SD = 10,5, Median = 43,0), was einer geschätzten mittleren Verbesserung um 17,2 Punkte (95 %-KI = [11,7; 19,5], $p < 0,0001$) entsprach.

Die in der Ravulizumab-Studie anhand der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte beobachtete Verbesserung der Fatigue blieb bis Tag 351 der Extensionsperiode bestehen. Zu diesem Zeitpunkt lag der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bei 43,2 Punkten (SD = 8,0, Median = 45,0). Dabei betrug die geschätzte mittlere Verbesserung relativ zur Baseline 17,5 Punkte (95 %-KI = [14,3; 20,7], $p < 0,0001$). Die vier zu diesem Zeitpunkt in der Eculizumab-Studie untersuchten Patienten wiesen dagegen im Mittel einen FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 33,8 Punkten (SD = 15,4, Median = 39,5) auf. Die geschätzte mittlere Verbesserung im Vergleich zur Baseline dieser Patienten betrug dabei 14,7 Punkte (95 %-KI = [6,6; 22,7], $p = 0,0004$).

Tabelle 4-107: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)	Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)
Tag 8		
n	49	–
Anzahl Responder	31	–
Anteil an Respondern (%)	63,3	–
95 %-KI	48,3; 76,6	–
Tag 29		
n	48	26
Anzahl Responder	37	17
Anteil an Respondern (%)	77,1	65,4
95 %-KI	62,7; 88,0	44,3; 82,8
Tag 71		
n	47	–
Anzahl Responder	38	–
Anteil an Respondern (%)	80,9	–
95 %-KI	66,7; 90,9	–
Tag 127		
n	45	–
Anzahl Responder	37	–
Anteil an Respondern (%)	82,2	–
95 %-KI	67,9; 92,0	–
Tag 183		
n	44	33
Anzahl Responder	37	25
Anteil an Respondern (%)	84,1	75,8
95 %-KI	69,9; 93,4	57,7; 88,9
Zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der initialen Evaluationsperiode		
n	50	37
Anzahl Responder	46	29
Anteil an Respondern (%)	92,0	78,4
95 %-KI	80,8; 97,8	61,8; 90,2
Tag 351		
n	16	17

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)	Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)
Anzahl Responder	13	13
Anteil an Respondern (%)	81,3	76,5
95 %-KI	54,4; 96,0	50,1; 93,2

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-004 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.

Tabelle 4-107 zeigt den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline im Verlauf der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab). Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 war bei den erwachsenen Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 84,1 % der Patienten (37/44 Patienten, 95 %-KI = [69,9; 93,4]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Unter der Behandlung mit Eculizumab betrug der Anteil an Respondern an Tag 183 dagegen 75,8 % (25/33 Patienten, 95 %-KI = [57,7; 88,9]). In der Ravulizumab-Studie berichteten zudem 92,0 % der Patienten (46/50 Patienten, 95 %-KI = [80,8; 97,8]) zu mindestens einem Zeitpunkt in der initialen Evaluationsperiode von einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte, während dies in der Eculizumab-Studie bei 78,4 % der Patienten (29/37 Patienten, 95 %-KI = [61,8; 90,2]) der Fall war. Auch in der Extensionsperiode an Tag 351 war der Anteil an Respondern in der Ravulizumab-Studie mit 81,3 % (13/16 Patienten, 95 %-KI = [54,4; 96,0]) numerisch größer als in der Eculizumab-Studie mit 76,5 % Respondern (13/17 Patienten, 95 %-KI = [50,1; 93,2]).

Indirekter Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen

Tabelle 4-108: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte (gematchte Populationen) zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
Gematchte Populationen **Baseline**				
n	31	31	–	–
Mittelwert	25,1	23,6	–	–
SD	16,5	13,9	–	–
Median	25	23	–	–
Min; Max	0,0; 51,0	5,0; 49,0	–	–
p-Wert	0,694		–	
Tag 183				
n	32	33	30	31
Mittelwert	43,7	38,9	19,6	14,9
SD	8,3	11,4	17	13,6
SEM	1,38	1,9	2,84	2,27
Median	47	43	20,5	15
Min; Max	22,0; 52,0	9,0; 52,0	-16,0; 48,0	-9,0; 43,0
p-Wert	0,054		0,239	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren **Baseline**				
n	28	30	–	–
Mittelwert	21,3	23,6	–	–
SD	16,2	14,2	–	–
Median	21	23	–	–
Min; Max	0,0; 51,0	5,0; 49,0	–	–
p-Wert	0,576		–	
Tag 183				
n	30	31	28	30
Mittelwert	42,4	38,6	21,4	14,7
SD	10	11,7	17,3	13,8
SEM	1,72	2,01	2,97	2,37
Median	46,5	43	22	14,5

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
Min; Max	12,0; 52,0	9,0; 52,0	-16,0; 48,0	-9,0; 43,0
p-Wert	0,180		0,112	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten **Baseline**				
n	31	31	–	–
Mittelwert	25,1	23,6	–	–
SD	16,4	13,9	–	–
Median	25	23	–	–
Min; Max	0,0; 51,0	5,0; 49,0	–	–
p-Wert	0,705		–	
Tag 183				
n	33	31	31	31
Mittelwert	43,9	38,5	19,2	14,9
SD	8,2	11,6	16,9	13,6
SEM	1,41	1,99	2,89	2,34
Median	47	43	20	15
Min; Max	22,0; 52,0	9,0; 52,0	-16,0; 48,0	-9,0; 43,0
p-Wert	0,035		0,266	

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Zweistichproben-t-Test (Welch-Test).

Die beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie deren absolute Veränderung zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline für die gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) sind in Tabelle 4-108 dargestellt. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52 Punkte, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der gematchten Population der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 25,1 Punkte (SD = 16,5, Median = 25) und in der Eculizumab-Studie C10-004 23,6 Punkte (SD = 13,9, Median = 23). Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline eine ähnliche Ausprägung einer mittelschweren Fatigue (p = 0,694).

Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der gematchten Population 43,7 Punkte (SD = 8,3, Median = 47) und hatte sich damit im Mittel um 19,6 Punkte (SD = 17,0, Median = 20,5)

verbessert. In der Eculizumab-Studie zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode ein mittlerer FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 38,9 Punkten (SD = 11,4, Median = 43). Die mittlere Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes betrug dabei 14,9 Punkte (SD = 13,6, Median = 15). Damit war unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue zu beobachten. Dabei zeigte sich ein statistischer Trend zum Vorteil von Ravulizumab bezüglich des mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes am Ende der initialen Evaluationsperiode (p = 0,054). Im Hinblick auf die entsprechende mittlere absolute Verbesserung relativ zur Baseline war jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festzustellen (p = 0,239).

In den im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse betrachteten gematchten Populationen ohne Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, zeigte sich in den Studien ALXN1210-aHUS-311 bzw. C10-004 an Tag 183 ein mittlerer beobachteter FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 42,4 Punkten (SD = 10, Median = 46,5) bzw. 38,6 Punkten (SD = 11,7, Median = 43). In der Ravulizumab-Studie wurde eine mittlere Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes im Vergleich zur Baseline um 21,4 Punkte (SD = 17,3, Median = 22) und um 14,7 Punkte (SD = 13,8, Median = 14,5) in der Eculizumab-Studie festgestellt. Somit zeigte sich für die gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren weder für den mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert (p = 0,180) noch für dessen mittlere absolute Verbesserung relativ zur Baseline (p = 0,112) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In den gematchten Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten betrug der mittlere beobachtete FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-311 43,9 Punkte (SD = 8,2, Median = 47) und in der Studie C10-004 38,5 Punkte (SD = 11,6, Median = 43). Die mittlere Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes lag in der Ravulizumab-Studie bei 19,2 Punkten (SD = 16,9, Median = 20) und bei 14,9 Punkten (SD = 13,6, Median = 15) in der Eculizumab-Studie. Es wurde zwischen den gematchten Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten daher für den mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ravulizumab beobachtet (p = 0,035), wobei jedoch der Unterschied in der entsprechenden mittleren Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab statistisch nicht signifikant war (p = 0,266). Somit zeigte sich auch anhand der Sensitivitätsanalysen unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue anhand der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte.

Tabelle 4-109: Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004			p-Wert
	n/m	Anteil %	95 %-KI	n/m	Anteil %	95 %-KI	
Gematchte Populationen							
Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte	24/30	80	62,7; 90,5	25/31	81	63,7; 90,8	1,000
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren							
Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte	23/28	82	64,4; 92,1	24/30	80	62,7; 90,5	1,000
Gematchte Populationen ohne während der Studien verstorbene Patienten							
Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte	25/31	81	63,7; 90,8	25/31	81	63,7; 90,8	1,000

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.
Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

In Tabelle 4-109 ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline für die gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) dargestellt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode war unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 24/30 Patienten der gematchten Population (80 %, 95 %-KI = [62,7; 90,5]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Unter der Behandlung mit Eculizumab betrug die Anzahl an Respondern in der gematchten Population an Tag 183 25/31 Patienten (81 %, 95 %-KI = [63,7; 90,8]). Dieser Unterschied in der Anzahl an Respondern zwischen den Behandlungen war statistisch nicht signifikant (p = 1,000). Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor erreichte somit der Großteil der Patienten nach 26 Wochen Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue.

Ähnliche Ergebnisse brachten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen hervor: In den gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren wurde in der Ravulizumab-Studie bei 23/28 Patienten (82 %, 95 %-KI = [64,4; 92,1]) und in der Eculizumab-Studie bei 24/30 Patienten (80 %, 95 %-KI = [62,7; 90,5]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte festgestellt (p = 1,000). Bei Betrachtung der gematchten Populationen nach Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten kam es in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 bei jeweils 25/31 Patienten (81 %, 95 %-KI = [63,7; 90,8]) zu einer klinisch relevanten Verbesserung der

Fatigue um mindestens 3 Punkte (p = 1,000). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die für die gematchten Gesamtpopulationen erzielten Ergebnisse.

Gesamtschau der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigte sich bei erwachsenen aHUS-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) für den mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert ein statistischer Trend zum Vorteil von Ravulizumab festgestellt (p = 0,054), wobei die entsprechende mittlere absolute Verbesserung relativ zur Baseline keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte (p = 0,239).

Im deskriptiven Vergleich zeigte sich an Tag 183 in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 84 % der Patienten (37/44 Patienten) und in der Eculizumab-Studie C10-004 bei 76 % der Patienten (25/33 Patienten) eine klinisch relevante Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline. Die in der initialen Evaluationsperiode erzielten Verbesserungen der Fatigue blieben in beiden Studien auch in der Extensionsperiode bestehen. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen erreichten 80 % der Patienten (24/30 Patienten) unter Ravulizumab-Behandlung und 81 % der Patienten (25/31 Patienten) unter Eculizumab-Therapie eine entsprechende klinisch relevante Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes (p = 1,000), sodass beide Wirkstoffe eine ähnlich hohe Wirksamkeit im Hinblick auf die Verbesserung der Fatigue aufwiesen.

4.3.2.3.3.4 Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	**Von den Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen** In den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 schätzten die Patienten selbst das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der folgenden Symptome anhand eines aHUS-spezifischen Symptomfragebogens ein: Gelbfärbung der Augen oder der Haut (Gelbsucht), Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Angst, Schwächegefühl, Fatigue, leichte Blutergüsse bzw. abdominelle Blutungen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Schwellungen und sonstige Symptome, die jeweils von den Patienten spezifiziert wurden. Dabei gaben die Patienten zunächst für jedes Symptom an, ob es in der vergangenen Woche aufgetreten war. Wenn ja, gaben die Patienten zusätzlich die Häufigkeit des jeweiligen Symptoms in der vergangenen Woche mithilfe einer 4-Punkte-Skala an: „selten“, „gelegentlich“, „häufig“ und „fast ständig“ (engl. „*rarely*“, „*occasionally*“, „*frequently*“, „*almost constantly*“). Außerdem gaben die Patienten den Schweregrad jedes Symptoms anhand der Kategorien „leicht“, „mäßig“, schwer“ und „sehr schwer“ an (engl. „*slight*“, „*moderate*“, „*severe*“, „*very severe*“) sowie das damit verbundene Leiden (engl. *„distress/bother“*) mithilfe einer 5-Punkte-Skala von „überhaupt nicht“ über „ein wenig“, „ein bisschen“, „ziemlich viel“ bis

	„sehr viel" („*not at all*", „*a little bit*", „*somewhat*", „*quite a bit*", „*very much*") an. An den Tagen, an denen die Studienmedikation verabreicht wurde, füllten die Patienten den Fragebogen vor der Gabe der Studienmedikation aus. Eine systematische Analyse der gesammelten Daten wurde für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc vorgenommen (191, 192). Dabei wurden für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt die Anzahl und der Anteil an Patienten mit dem jeweiligen Symptom deskriptiv dargestellt. **Einschätzung extrarenaler Anzeichen und Symptome durch den Prüfarzt** In den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 schätzte der Prüfarzt zudem extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome anhand von klinischen Labormessungen (z. B. Troponin I, Amylase, Lipase), Vitalzeichen (z. B. Herzfrequenz, Atemfrequenz, Pulsoximetrie) und einer Überprüfung der Organsysteme ein. Dabei wurde vom Prüfarzt das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der folgenden extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome dokumentiert: Es wurden die einzelnen Organsystem untersucht und in kardiovaskuläre (z. B. Bluthochdruck), die Lunge betreffende (z. B. Kurzatmigkeit oder Pleuraerguss), das zentrale Nervensystem betreffende (z. B. Kopfschmerzen oder Lethargie), gastrointestinale (z. B. Übelkeit oder abdominelle Schmerzen), die Haut betreffende (z. B. Petechie) und die Skelettmuskulatur betreffende (z. B. Myalgie) Krankheitsanzeichen und Symptome unterteilt. Die Einschätzung erfolgte für jedes Organsystem anhand einer im Case Report Form spezifizierten Liste mit für aHUS charakteristischen extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen, wobei neben den gelisteten Items jeweils auch andere Krankheitsanzeichen und Symptome vom Prüfarzt genannt werden konnten. Die vom Prüfarzt festgestellten Krankheitsanzeichen und Symptome wurden in der Screening-Phase sowie zu jeder weiteren Studienvisite erhoben. Für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten berechnet, bei denen das jeweilige Symptom vorlag und deskriptiv dargestellt.
Pädiatrische Patienten	
ALXN1210-aHUS-312	Die extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-312 zu jeder Studienvisite erfasst und somit an den Tagen 8 (±2 Tage), 15 (±3 Tage), 22 (±3 Tage), 29 (±3 Tage), 43 (±3 Tage), 57 (±3 Tage), 71 (±3 Tage), 85 (±3 Tage), 99 (±5 Tage), 113 (±5 Tage), 127 (±5 Tage), 141 (±5 Tage), 155 (±5 Tage), 169 (±5 Tage) und 183 (±2 Tage) bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±2 Tage) für alle Patienten im FA-Set erhoben (193). **Von den Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen** Patienten ab 12 Jahren füllten den Fragebogen selbst aus, während bei Patienten unterhalb von 12 Jahren die entsprechende betreuende Person (Elternteil/Vormund) die Angaben machte. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die pädiatrischen Patienten und deren Betreuer zu reduzieren, wurde der Fragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerung 5 ab dem 23. August 2018 nicht mehr erhoben. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Erhebung des Fragebogens in der initialen Evaluationsperiode jedoch zu jeder Studienvisite und in der Extensionsperiode zu jeder zweiten Studienvisite vorgesehen. Die bis zum Zeitpunkt des Inkrafttretens von Protokolländerung 5 gesammelten Daten wurden für die Erstellung des Nutzendossiers mithilfe der ursprünglich a priori geplanten Methodik analysiert.
Erwachsene Patienten	
ALXN1210-aHUS-311	Die extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 zu jeder Studienvisite erfasst und somit an den Tagen 8 (±2 Tage), 15 (±3 Tage), 22 (±3 Tage), 29 (±3 Tage), 43 (±3 Tage), 57 (±3 Tage), 71 (±3 Tage), 85 (±3 Tage), 99 (±5 Tage), 113 (±5 Tage), 127 (±5 Tage), 141 (±5 Tage), 155 (±5 Tage), 169 (±5 Tage) und 183 (±2 Tage) bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±2 Tage) für alle Patienten im FA-Set erhoben. In der Extensionsperiode war die Datenerhebung an

	den Tagen 239, 295, 351, 407, 463 und 519, 575, 631, 687, 743, 799, 855, 911 (jeweils ±7 Tage) vorgesehen.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-aHUS-312 sowie ALXN1210-aHUS-311 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome von aHUS von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bei dem zur Erhebung der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome eingesetzten Fragebogen bzw. der Erhebung der Symptomatik durch den Prüfarzt handelt es sich um subjektive Einschätzungen der Patienten bzw. der Behandler, die durch die fehlende Verblindung potenziell verzerrt sein können. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden alle Patienten des FA-Sets in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die pädiatrischen Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-312 und deren Betreuer zu reduzieren, wurde der aHUS-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den pädiatrischen Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerung 5 ab dem 23. August 2018 nicht mehr erhoben. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Erhebung des Fragebogens in der initialen Evaluationsperiode jedoch zu jeder Studienvisite und in der Extensionsperiode zu jeder zweiten Studienvisite für alle Patienten vorgesehen und bis zum Zeitpunkt des Inkrafttretens von Protokolländerung 5 gesammelten Daten wurden für die Erstellung des Nutzendossiers mithilfe der ursprünglich a priori geplanten Methodik analysiert.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Pädiatrische Patienten

Von den Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen

Tabelle 4-111: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 sowie in der Extensionsperiode anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten (FA-Set, N = 18)

Anzeichen/ Symptom	Baseline	Studientag										
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127
n	**18**	**18**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**16**	**16**	**14**	**14**
Gelbfärbung der Augen	7 (38,9)	5 (27,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	2 (11,1)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kurzatmigkeit	1 (5,6)	1 (5,6)	3 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	4 (22,2)	2 (11,1)	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (11,8)	3 (17,6)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (7,1)	1 (7,1)
Verwirrtheit	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	10 (55,6)	6 (33,3)	3 (17,6)	4 (23,5)	2 (11,8)	4 (23,5)	2 (11,8)	1 (5,9)	3 (18,8)	1 (6,3)	2 (14,3)	0 (0,0)
Angst	2 (11,1)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwächegefühl	12 (66,7)	7 (38,9)	5 (29,4)	4 (23,5)	4 (23,5)	4 (23,5)	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (12,5)	2 (14,3)	3 (21,4)
Fatigue	14 (77,8)	8 (44,4)	5 (29,4)	6 (35,3)	4 (23,5)	3 (17,6)	2 (11,8)	4 (23,5)	5 (31,3)	3 (18,8)	2 (14,3)	3 (21,4)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	3 (16,7)	3 (16,7)	1 (5,9)	2 (11,8)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (12,5)	1 (6,3)	1 (7,1)	1 (7,1)
Abdominelle Schmerzen	8 (44,4)	3 (16,7)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	4 (23,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (6,3)	1 (7,1)	2 (14,3)
Übelkeit/ Erbrechen	12 (66,7)	6 (33,3)	5 (29,4)	4 (23,5)	4 (23,5)	3 (17,6)	3 (17,6)	4 (23,5)	3 (18,8)	2 (12,5)	2 (14,3)	3 (21,4)

Anzeichen/ Symptom	Baseline	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127
n	**18**	**18**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**16**	**16**	**14**	**14**
Diarrhoe	4 (22,2)	2 (11,1)	1 (5,9)	4 (23,5)	2 (11,8)	3 (17,6)	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (7,1)	1 (7,1)
Schwellungen	9 (50,0)	4 (22,2)	3 (17,6)	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Studientag					
	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183	Tag 239	Tag 295
n	**14**	**14**	**13**	**14**	**12**	**9**
Gelbfärbung der Augen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)
Brustschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)
Kurzatmigkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (7,1)	3 (21,4)	2 (15,4)	1 (7,1)	2 (16,7)	1 (11,1)
Verwirrtheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (15,4)	2 (14,3)	1 (8,3)	2 (22,2)
Angst	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwächegefühl	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (15,4)	1 (7,1)	2 (16,7)	1 (11,1)
Fatigue	2 (14,3)	1 (7,1)	3 (23,1)	3 (21,4)	3 (25,0)	2 (22,2)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (15,4)	1 (7,1)	1 (8,3)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,7)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Studientag					
	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183	Tag 239	Tag 295
n	**14**	**14**	**13**	**14**	**12**	**9**
Übelkeit/ Erbrechen	1 (7,1)	3 (21,4)	2 (15,4)	2 (14,3)	2 (16,7)	1 (11,1)
Diarrhoe	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellungen	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen (n).						

In Tabelle 4-111 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an den in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 untersuchten pädiatrischen Patienten dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten. Zur Baseline berichteten 7/18 Patienten (38,9 %) von einer Gelbfärbung der Augen. Bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung hatte sich die Zahl der Patienten mit diesem Krankheitsanzeichen auf 5/18 Patienten (27,8 %) verringert und ab Tag 85 berichtete in der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 kein Patient mehr von einer Gelbfärbung der Augen. In der Extensionsperiode trat dieses Krankheitsanzeichen lediglich an Tag 239 bei 1/12 Patienten (8,3 %) auf.

Zur Baseline berichteten 2/18 Patienten (11,1 %) von Brustschmerzen, wobei an Tag 8 nur noch 1/18 Patient (5,6 %) Brustschmerzen zeigte. Ab Tag 15 wurden in der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 bei keinem Patienten Brustschmerzen dokumentiert. Im Verlauf der Extensionsperiode wurden lediglich an Tag 239 bei 1/12 Patienten (8,3 %) Brustschmerzen dokumentiert. Zur Baseline berichteten außerdem 4/18 Patienten (22,2 %) von Kopfschmerzen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) lagen Kopfschmerzen nur noch bei 1/14 Patienten (7,1 %) vor. Von Kurzatmigkeit war zur Baseline 1/18 Patient (5,6 %) betroffen. An Tag 15 zeigten 3/17 Patienten (17,6 %) dieses Symptom, wobei im weiteren Verlauf der Ravulizumab-Behandlung in der initialen Evaluationsperiode sowie der Extensionsperiode von keinem Patienten mehr Kurzatmigkeit berichtet wurde.

Ein Schwächegefühl lag zur Baseline bei 12/18 Patienten (66,7 %) vor. Auch hier reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten deutlich. So berichteten an Tag 8 noch 7/18 Patienten (38,9 %) von diesem Symptom, wobei an Tag 183 noch bei 1/14 Patienten (7,1 %) ein Schwächegefühl dokumentiert wurde. Ebenso berichteten zur Baseline 14/18 Patienten (77,8 %) von Fatigue, während an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab nur noch 3/14 Patienten (21,4 %) angaben, unter Fatigue zu leiden. Die deutliche Reduktion der Anzahl der Patienten, die von Schwächegefühl oder Fatigue im Vergleich zur Baseline berichteten, blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

Verwirrtheit wurde lediglich zur Baseline und an Tag 15 jeweils von 1/18 Patienten (5,6 %) bzw. 1/17 Patienten (5,9 %) berichtet und trat in der übrigen initialen Evaluationsperiode sowie der Extensionsperiode bei keinem Patienten auf. Von Reizbarkeit berichteten zur Baseline 10/18 Patienten (55,6 %). Auch hier reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten im Behandlungsverlauf deutlich. Bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung berichteten nur noch 6/18 Patienten (33,3 %) von Reizbarkeit. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich die Zahl der Patienten, die von Reizbarkeit berichteten, weiter auf 2/14 Patienten (14,3 %) reduziert. Angst wurde zur Baseline von 2/18 Patienten (11,1 %) berichtet. In der initialen Evaluationsperiode wurde das Symptom Angst an Tag 8, Tag 22, Tag 71 und Tag 183 bei jeweils einem Patienten (5,6 %, 5,9 % bzw. 7,1 %) festgestellt und wurde an den weiteren Tagen der initialen Evaluationsperiode sowie der Extensionsperiode von keinem Patienten dokumentiert.

Leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen bzw. abdominelle Schmerzen lagen zur Baseline bei 3/18 Patienten (16,7 %) bzw. 8/18 Patienten (44,4 %) vor. An Tag 183 berichteten

schließlich noch 1/14 Patient (7,1 %) bzw. nur 2/14 Patienten (14,3 %) von den genannten Symptomen. Von abdominellen Schmerzen war in der Extensionsperiode kein Patient mehr betroffen. Zur Baseline litten 9/18 Patienten (50,0 %) an Schwellungen. Innerhalb der initialen Evaluationsperiode reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit Schwellungen kontinuierlich, sodass an Tag 183 und in der Extensionsperiode von keinem Patienten Schwellungen dokumentiert wurden.

Zur Baseline litten 12/18 Patienten (66,7 %) unter Übelkeit/Erbrechen. Auch hier war bereits an Tag 8 der Behandlung mit Ravulizumab eine deutliche Reduktion der Zahl der Patienten mit diesem Symptom auf 6/18 Patienten (33,3 %) zu beobachten. An Tag 183 berichteten noch 2/14 Patienten (14,3 %) von Übelkeit/Erbrechen. Von Diarrhoe berichteten zur Baseline 4/18 Patienten (22,2 %). Im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich auch hier eine deutliche Reduktion der Zahl der betroffenen Patienten. So lag Diarrhoe laut Bericht der Patienten an Tag 183 nur noch bei 2/14 Patienten (14,3 %) vor. Diese Reduktion des Anteils der von Übelkeit/Erbrechen bzw. Diarrhoe betroffenen Patienten blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

Insgesamt berichtete im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline ein deutlich geringerer Anteil der in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 untersuchten pädiatrischen aHUS-Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen. Die Verbesserung der von den Patienten berichteten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

Tabelle 4-112: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2 anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten (FA-Set, N = 10)

Anzeichen/ Symptom [a]	**Studientag**		
	Tag 15	**Tag 22**	**Tag 29**
n	**3**	**3**	**3**
Abdominelle Schmerzen	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Diarrhoe	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)

Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen (n).

Es sind nur die Studientage dargestellt, an denen mindestens ein Patient von Symptomen berichtete. Es sind nur Symptome dargestellt, die von mindestens einem Patienten berichtet wurden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden bis Tag 43 Daten erhoben.

a: Die übrigen im aHUS-Symptomfragebogen erhobenen extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome wurden an den genannten Studientagen von keinem Patienten berichtet.

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden innerhalb der initialen Evaluationsperiode (Daten bis Tag 43 verfügbar) lediglich die Symptome abdominelle Schmerzen und Diarrhoe an den Tagen 15, 22 und 29 jeweils von 1/3 Patienten (33,3 %) berichtet (siehe Tabelle 4-112). Damit zeigte sich bei den mit Eculizumab vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit aHUS auch unter der Behandlung mit Ravulizumab eine weiterhin sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome.

Einschätzung extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome durch den Prüfarzt

Tabelle 4-113: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set, N = 18)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag														
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183
n	**18**	**18**	**18**	**18**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**
Kardiovaskulär																
Hypertonie	6 (33,3)	6 (33,3)	5 (27,8)	5 (27,8)	4 (23,5)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)
Palpitationen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardio-vaskuläre Dyspnoe (Kurz-atmigkeit)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinus-tachykardie	1 (5,6)	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
Andere Arrhythmien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perikard-erguss	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herz-insuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaskulo-pathien/ Athero-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag														
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183
n	**18**	**18**	**18**	**18**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**
sklerose																
Andere	2 (11,1)	1 (5,6)	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
Pulmonal																
Pulmonale Dyspnoe (Kurz-atmigkeit)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachypnoe	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenödem	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungen-blutung	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungen-embolie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (5,6)	2 (11,1)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zentralnervensystem																
Lethargie	3 (16,7)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	2 (11,1)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheit	0 (0,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag														
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183
n	**18**	**18**	**18**	**18**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**
		(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)
Kopf-schmerzen	1 (5,6)	1 5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
Visuelles Defizit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere fokal-neurologische Defizite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfälle	2 (11,1)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Koma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	2 (11,1)	2 (11,1)	3 (16,7)	3 (16,7)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
Gastrointestinal																
Übelkeit	6 (33,3)	3 (16,7)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
Erbrechen	7 (38,9)	4 (22,2)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Durchfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	6 (33,3)	3 (16,7)	1 (5,6)	2 (11,1)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte	5 (27,8)	4	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag													
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183
n	**18**	**18**	**18**	**18**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**
Trans-aminasen (ALT/AST)		(22,2)	(22,2)	(11,1)	(11,8)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)
Pankreatitis	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlechte Blutzucker-kontrolle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nekrose in Leber oder Bauch-speicheldrüse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	4 (22,2)	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	1 (5,9)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
Haut																
Petechie	5 (27,8)	3 (16,7)	2 (11,1)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makula-papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautgeschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangränöse Läsion von Fingern und/oder Zehen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag													
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183
n	**18**	**18**	**18**	**18**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**	**17**
Andere	6 (33,3)	4 (22,2)	2 (11,1)	4 (22,2)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	4 (23,5)	4 (23,5)	3 (17,6)
Skelettmuskulär																
Rhabdo-myolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
Andere	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen (n).

Wenn bei einem Patienten mehrfache Berichte für ein bestimmtes Organsystem, Anzeichen oder Symptom vorlagen, wurde dieser Patient nur einmal für dieses Organsystem, Anzeichen oder Symptom gezählt.

Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.

In Tabelle 4-113 ist das Auftreten der vom Prüfarzt bei Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 dokumentierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome im Verlauf der initialen Evaluationsperiode dargestellt. Vor der Behandlung mit Ravulizumab wurde bei 6/18 Patienten (33,3 %) Hypertonie dokumentiert, wobei an Tag 15 noch 5/18 Patienten (27,8 %) und ab Tag 43 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode nur noch 3/17 Patienten (17,6 %) Hypertonie zeigten. Obwohl vor der Behandlung 3/18 Patienten (16,7 %) an Lethargie und 2/18 Patienten (11,1 %) an Reizbarkeit litten, reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung auf jeweils 1/18 Patienten (5,6 %) und ab Tag 29 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigte kein Patient mehr Lethargie oder Reizbarkeit.

Vor der Behandlung mit Ravulizumab wurde bei 6/18 Patienten (33,3 %) Übelkeit festgestellt. Bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung litten nur noch 3/18 Patienten (16,7 %) an Übelkeit. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurde das Symptom schließlich nur noch bei 1/17 Patienten (5,9 %) dokumentiert. Vor der Ravulizumab-Behandlung wurde außerdem bei 7/18 Patienten (38,9 %) Erbrechen dokumentiert, wobei bereits an Tag 8 der Behandlung mit Ravulizumab nur noch 4/18 Patienten (22,2 %) dieses Symptom aufwiesen. Bis Tag 141 wurde zu einzelnen Zeitpunkten nur bei einem Patienten (5,9 %) Erbrechen dokumentiert und ab Tag 155 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode trat schließlich bei keinem der Patienten mehr Erbrechen auf. Vor der Behandlung mit Ravulizumab litten außerdem 6/18 Patienten (33,3 %) an abdominellen Schmerzen, wobei bereits an Tag 8 nur noch bei 3/18 Patienten (16,7 %) abdominelle Schmerzen dokumentiert wurden. Ab Tag 57 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode traten abdominelle Schmerzen bei keinem der Patienten mehr auf. Andere gastrointestinale Krankheitsanzeichen und Symptome lagen vor der Behandlung mit Ravulizumab bei 4/18 Patienten (22,2 %) vor. Im Laufe der Behandlung mit Ravulizumab verringerte sich die Zahl der betroffenen Patienten auch hier bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode auf 1/17 Patienten (5,9 %).

Obwohl vor der Behandlung mit Ravulizumab noch 5/18 Patienten (27,8 %) Petechien aufwiesen, wurden an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung nur noch bei 3/18 Patienten (16,7 %) und an Tag 15 nur noch bei 2/18 Patienten (11,1 %) Petechien dokumentiert. Ab Tag 57 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode traten bei keinem der Patienten mehr Petechien auf. Auch bei anderen Krankheitsanzeichen und Symptomen der Haut, die vor der Ravulizumab-Behandlung bei 6/18 Patienten (33,3 %) dokumentiert wurden, war bis zum Ende initialen Evaluationsperiode ein Rückgang der Zahl der betroffenen Patienten auf 3/17 Patienten (17,6 %) zu beobachten.

Einzelne pulmonale (Lungenblutung und Pleuraerguss) und skelettmuskuläre (Myalgie und andere) Krankheitsanzeichen und Symptome betrafen vor der Behandlung mit Ravulizumab jeweils 1/18 Patienten (5,6 %). Ab Tag 113 der Ravulizumab-Behandlung traten in der initialen Evaluationsperiode bei keinem Patienten mehr pulmonale Symptome auf. Im Hinblick auf skelettmuskuläre Krankheitsanzeichen blieb die Zahl der betroffenen Patienten

unter der Behandlung mit Ravulizumab mit maximal einem betroffenen Patienten (5,9 %) bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode gering.

Tabelle 4-114: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in der Extensionsperiode in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set, N = 18)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behandlung	Studientag							
		Tag 239	Tag 295	Tag 351	Tag 407	Tag 463	Tag 519	Tag 575	Tag 631
n	**18**	**17**	**17**	**17**	**15**	**12**	**12**	**11**	**6**
Kardiovaskulär									
Hypertonie	6 (33,3)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (20,0)	3 (25,0)	3 (25,0)	3 (27,3)	1 (16,7)
Palpitationen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiovaskuläre Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinustachykardie	1 (5,6)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Arrhythmien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perikarderguss	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaskulopathien/ Atherosklerose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	2 (11,1)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonal									
Pulmonale Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachypnoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenblutung	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behandlung	Studientag							
		Tag 239	Tag 295	Tag 351	Tag 407	Tag 463	Tag 519	Tag 575	Tag 631
n	**18**	**17**	**17**	**17**	**15**	**12**	**12**	**11**	**6**
Pleuraerguss	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Zentralnervensystem									
Lethargie	3 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Visuelles Defizit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere fokal-neurologische Defizite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfälle	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Koma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	2 (11,1)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (6,7)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (9,1)	1 (16,7)
Gastrointestinal									
Übelkeit	6 (33,3)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (6,7)	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	7 (38,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Durchfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	6 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Transaminasen (ALT/AST)	5 (27,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (6,7)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (9,1)	1 (16,7)
Pankreatitis	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlechte Blutzucker-kontrolle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behandlung	Studientag							
		Tag 239	Tag 295	Tag 351	Tag 407	Tag 463	Tag 519	Tag 575	Tag 631
n	**18**	**17**	**17**	**17**	**15**	**12**	**12**	**11**	**6**
Nekrose in Leber oder Bauchspeicheldrüse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	4 (22,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (6,7)	2 (16,7)	1 (8,3)	1 (9,1)	0 (0,0)
Haut									
Petechie	5 (27,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makula-papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautgeschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangränöse Läsion von Fingern und/oder Zehen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	6 (33,3)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (20,0)	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (18,2)	1 (16,7)
Skelettmuskulär									
Rhabdomyolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (5,6)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen (n).

An Tag 687 und Tag 743 wurden für keinen Patienten extrarenale Krankheitsanzeichen oder Symptome dokumentiert.

Wenn bei einem Patienten mehrfache Berichte für ein bestimmtes Organsystem, Anzeichen oder Symptom vorlagen, wurde dieser Patient nur einmal für dieses Organsystem, Anzeichen oder Symptom gezählt.

Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.

Die vom Prüfarzt für Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 im Verlauf der Extensionsperiode dokumentierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome sind in Tabelle 4-114 dargestellt. Auch hier blieb die Zahl der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt gering. Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab bei pädiatrischen, Komplementinhibitor-naiven Patienten somit eine deutliche Reduktion der Zahl der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen des aHUS betroffenen Patienten.

Tabelle 4-115: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in Kohorte 2 im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312 (FA-Set, N = 10)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behandlung	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113
n	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
Kardiovaskulär											
Hypertonie	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,00)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
Skelettmuskulär											
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behandlung	Studientag							
		Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183	Tag 239	Tag 295	Tag 351
n	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
Kardiovaskulär									
Hypertonie	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
Skelettmuskulär									
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen (n).

An Tag 407 wurden für keinen Patienten extrarenale Krankheitsanzeichen oder Symptome dokumentiert.

Wenn bei einem Patienten mehrfache Berichte für ein bestimmtes Organsystem, Anzeichen oder Symptom vorlagen, wurde dieser Patient nur einmal für dieses Organsystem, Anzeichen oder Symptom gezählt.

Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 berichtete vor der Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab lediglich 1/10 Patient (10,0 %) von Hypertonie (siehe Tabelle 4-115). Bei diesem Patienten blieb die Hypertonie bis Tag 351 in der Extensionsperiode bestehen. Lediglich an Tag 85, Tag 99 und Tag 113 der Ravulizumab-Behandlung wurden bei einem weiteren Patienten (10,0 %) skelettmuskuläre Krankheitsanzeichen dokumentiert. Diese traten jedoch im weiteren Behandlungsverlauf nicht mehr auf. An Tag 407 wurden in dieser Kohorte für keinen Patienten extrarenale Krankheitsanzeichen oder Symptome dokumentiert. Damit zeigte sich bei den mit Eculizumab vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit aHUS auch unter der Behandlung mit Ravulizumab eine sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome.

Gesamtschau der Ergebnisse

Die von den Komplementinhibitor-naiven pädiatrischen Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline am häufigsten, d.h. von mindestens 20 % der Patienten, mithilfe des aHUS-Symptomfragebogens berichteten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome waren Gelbfärbung der Augen (38,9 %), Kopfschmerzen (22,2 %), Schwächegefühl (66,7 %), Fatigue (77,8 %), Reizbarkeit (55,6 %), abdominelle Schmerzen (44,4 %), Schwellungen (50,0 %), Übelkeit/Erbrechen (66,7 %) und Diarrhoe (22,2 %). Unter der Behandlung mit Ravulizumab berichteten bereits an Tag 8 der Behandlung deutlich weniger Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich die Zahl der von Fatigue betroffenen Patienten auf 3 Patienten (21,4 %) und damit deutlich reduziert. Von Reizbarkeit, abdominellen Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Diarrhoe waren nur noch jeweils 2 Patienten (14,3 %) und von Kopfschmerzen und Schwächegefühl jeweils nur noch ein Patient (7,1 %) betroffen. Eine Gelbfärbung der Augen sowie Schwellungen wurden an Tag 183 von keinem Patienten mehr berichtet. Diese deutliche Reduktion der Zahl der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten blieb auch in der Extensionsperiode der Studie bestehen und auch laut Einschätzung des Prüfarztes nahm der Anteil der Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung deutlich ab.

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls weiterhin eine sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome.

Erwachsene Patienten

Von den Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen

Tabelle 4-116: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten (FA-Set, N = 56)

Anzeichen/ Symptom	Baseline	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127
n	**53**	**54**	**54**	**52**	**52**	**51**	**52**	**52**	**50**	**49**	**47**	**50**
Gelbfärbung der Augen	16 (30,2)	4 (7,4)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	13 (24,5)	10 (18,5)	5 (9,3)	3 (5,8)	9 (17,3)	3 (5,9)	2 (3,8)	5 (9,6)	1 (2,0)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kurzatmigkeit	28 (52,8)	22 (40,7)	18 (33,3)	17 (32,7)	12 (23,1)	7 (13,7)	8 (15,4)	8 (15,4)	9 (18,0)	8 (16,3)	3 (6,4)	7 (14,0)
Kopfschmerzen	34 (64,2)	23 (42,6)	14 (25,9)	16 (30,8)	17 (32,7)	12 (23,5)	15 (28,8)	15 (28,8)	18 (36,0)	15 (30,6)	14 (29,8)	17 (34,0)
Verwirrtheit	11 (20,8)	5 (9,3)	4 (7,4)	2 (3,8)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (3,8)	2 (3,8)	4 (8,0)	1 (2,0)	1 (2,1)	1 (2,0)
Reizbarkeit	17 (32,1)	6 (11,1)	2 (3,7)	5 (9,6)	4 (7,7)	3 (5,9)	7 (13,5)	3 (5,8)	3 (6,0)	2 (4,1)	3 (6,4)	4 (8,0)
Angst	24 (45,3)	20 (37,0)	12 (22,2)	14 (26,9)	10 (19,2)	11 (21,6)	8 (15,4)	8 (15,4)	5 (10,0)	4 (8,2)	6 (12,8)	10 (20,0)
Schwächegefühl	37 (69,8)	31 (57,4)	25 (46,3)	20 (38,5)	24 (46,2)	20 (39,2)	17 (32,7)	12 (23,1)	15 (30,0)	14 (28,6)	11 (23,4)	11 (22,0)
Fatigue	39 (73,6)	37 (68,5)	31 (57,4)	30 (57,7)	28 (53,8)	30 (58,8)	26 (50,0)	26 (50,0)	24 (48,0)	22 (44,9)	19 (40,4)	22 (44,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	23 (43,4)	7 (13,0)	7 (13,0)	12 (23,1)	11 (21,2)	6 (11,8)	10 (19,2)	6 (11,5)	4 (8,0)	3 (6,1)	2 (4,3)	3 (6,0)
Abdominelle Schmerzen	20 (37,7)	10 (18,5)	8 (14,8)	2 (3,8)	8 (15,4)	3 (5,9)	3 (5,8)	5 (9,6)	4 (8,0)	4 (8,2)	4 (8,5)	8 (16,0)
Übelkeit/ Erbrechen	32 (60,4)	19 (35,2)	15 (27,8)	14 (26,9)	12 (23,1)	12 (23,5)	6 (11,5)	6 (11,5)	5 (10,0)	7 (14,3)	8 (17,0)	6 (12,0)

Anzeichen/ Symptom	Baseline	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113	Tag 127
n	**53**	**54**	**54**	**52**	**52**	**51**	**52**	**52**	**50**	**49**	**47**	**50**
Diarrhoe	12 (22,6)	12 (22,2)	9 (16,7)	6 (11,5)	10 (19,2)	4 (7,8)	4 (7,7)	7 (13,5)	5 (10,0)	4 (8,2)	3 (6,4)	7 (14,0)
Schwellungen	32 (60,4)	17 (31,5)	15 (27,8)	11 (21,2)	14 (26,9)	11 (21,6)	9 (17,3)	11 (21,2)	12 (24,0)	7 (14,3)	6 (12,8)	5 (10,0)

Anzeichen/ Symptom	Studientag									
	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183	Tag 239	Tag 295	Tag 351	Tag 407	Tag 463	Tag 519
n	**49**	**46**	**47**	**48**	**33**	**25**	**19**	**14**	**11**	**7**
Gelbfärbung der Augen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (3,0)	2 (8,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Kurzatmigkeit	7 (14,3)	5 (10,9)	5 (10,6)	5 (10,4)	3 (9,1)	2 (8,0)	2 (10,5)	1 (7,1)	2 (18,2)	1 (14,3)
Kopfschmerzen	19 (38,8)	17 (37,0)	16 (34,0)	20 (41,7)	12 (36,4)	10 (40,0)	8 (42,1)	4 (28,6)	5 (45,5)	3 (42,9)
Verwirrtheit	1 (2,0)	1 (2,2)	2 (4,3)	2 (4,2)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	4 (8,2)	3 (6,5)	3 (6,4)	3 (6,3)	3 (9,1)	2 (8,0)	1 (5,3)	1 (7,1)	1 (9,1)	1 (14,3)
Angst	9 (18,4)	7 (15,2)	8 (17,0)	8 (16,7)	7 (21,2)	4 (16,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (14,3)
Schwächegefühl	13 (26,5)	11 (23,9)	12 (25,5)	12 (25,0)	5 (15,2)	4 (16,0)	3 (15,8)	2 (14,3)	2 (18,2)	0 (0,0)
Fatigue	25 (51,0)	22 (47,8)	20 (42,6)	19 (39,6)	12 (36,4)	12 (48,0)	8 (42,1)	4 (28,6)	4 (36,4)	2 (28,6)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (4,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,1)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	5 (10,2)	9 (19,6)	4 (8,5)	6 (12,5)	3 (9,1)	3 (12,0)	2 (10,5)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Studientag									
	Tag 141	**Tag 155**	**Tag 169**	**Tag 183**	**Tag 239**	**Tag 295**	**Tag 351**	**Tag 407**	**Tag 463**	**Tag 519**
n	**49**	**46**	**47**	**48**	**33**	**25**	**19**	**14**	**11**	**7**
Übelkeit/ Erbrechen	10 (20,4)	4 (8,7)	2 (4,3)	4 (8,3)	3 (9,1)	7 (28,0)	6 (31,6)	2 (14,3)	3 (27,3)	2 (28,6)
Diarrhoe	6 (12,2)	3 (6,5)	4 (8,5)	5 (10,4)	5 (15,2)	2 (8,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (9,1)	0 (0,0)
Schwellungen	4 (8,2)	6 (13,0)	4 (8,5)	4 (8,3)	3 (9,1)	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (18,2)	0 (0,0)
Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen (n).										

In Tabelle 4-116 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an den in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten erwachsenen Patienten dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten. Zur Baseline berichteten 16/53 Patienten (30,2 %) von einer Gelbfärbung der Augen. Bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung hatte sich die Zahl der Patienten mit diesem Krankheitsanzeichen auf 4/54 Patienten (7,4 %) verringert und ab Tag 43 berichtete in der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 kein Patient mehr von einer Gelbfärbung der Augen. In der Extensionsperiode trat das Krankheitsanzeichen lediglich an Tag 239 bei 1/33 Patienten (3,0 %) auf.

Zur Baseline berichteten 13/53 Patienten (24,5 %) von Brustschmerzen. Im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab reduzierte sich der Anteil der Patienten mit Brustschmerzen deutlich, sodass an Tag 183 nur noch 1/48 Patient (2,1 %) von Brustschmerzen berichtete. Auch im Verlauf der Extensionsperiode wurde lediglich von einem bzw. zwei Patienten von Brustschmerzen berichtet. Zur Baseline berichteten außerdem 34/53 Patienten (64,2 %) von Kopfschmerzen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) lagen Kopfschmerzen nur noch bei 20/48 Patienten (41,7 %) vor. Diese Reduktion des Anteils der Patienten, die von Kopfschmerzen berichteten, blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

Von Kurzatmigkeit waren zur Baseline 28/53 Patienten (52,8 %) betroffen. Im Verlauf der Ravulizumab-Behandlung reduzierte sich die Zahl der von Kurzatmigkeit betroffenen Patienten deutlich, sodass an Tag 183 nur noch 5/48 Patienten (10,4 %) von Kurzatmigkeit berichteten. Ein Schwächegefühl lag zur Baseline bei 37/53 Patienten (69,8 %) vor. Auch hier reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten deutlich. So berichteten an Tag 183 nur noch 12/48 Patienten (25,0 %) von einem Schwächegefühl. Ebenso berichteten zur Baseline 39/53 Patienten (73,6 %) von Fatigue, während an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab nur noch 19/48 Patienten (39,6 %) angaben, unter Fatigue zu leiden. Die deutliche Reduktion der Zahl der Patienten, die von Kurzatmigkeit, Schwächegefühl oder Fatigue im Vergleich zur Baseline berichteten, blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

20/53 Patienten (37,7 %) berichteten zur Baseline von abdominellen Schmerzen. Bereits nach 8 Tagen Ravulizumab-Behandlung hatte sich die Zahl, der von abdominellen Schmerzen betroffenen Patienten, halbiert (10/54 Patienten, 18,5 %). An Tag 183 berichteten nur noch 6/48 Patienten (12,5 %) von abdominellen Schmerzen. In der Extensionsperiode reduzierte sich die Zahl der Patienten mit diesem Symptom weiter, sodass schließlich kein Patient mehr von abdominellen Schmerzen berichtete. Zur Baseline litten 32/53 Patienten (60,4 %) unter Übelkeit/Erbrechen. Auch hier war bereits an Tag 8 der Behandlung mit Ravulizumab eine deutliche Reduktion der Zahl der Patienten mit diesem Symptom auf 19/54 Patienten (35,2 %) zu beobachten. An Tag 183 berichteten nur noch 4/48 Patienten (8,3 %) von Übelkeit/Erbrechen. In der Extensionsperiode gaben maximal 7 Patienten an, unter Übelkeit/Erbrechen zu leiden. Von Diarrhoe berichteten zur Baseline 12/53 Patienten (22,6 %). Im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich auch hier eine deutliche Reduktion der Zahl der betroffenen Patienten. So lag Diarrhoe laut Bericht der Patienten an Tag 183 nur noch bei 5/48 Patienten (10,4 %) vor. Diese Reduktion des Anteils der von

Diarrhoe betroffenen Patienten blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

Leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen bzw. Schwellungen lagen zur Baseline bei 23/53 Patienten (43,4 %) bzw. 32/53 Patienten (60,4 %) vor. Bereits nach 8 Tagen Behandlung mit Ravulizumab waren nur noch 7/54 Patienten (13,0 %) bzw. 17/54 Patienten (31,5 %) von leichten Blutergüssen/abdominellen Blutungen oder Schwellungen betroffen. An Tag 183 berichtete schließlich kein Patient bzw. berichteten nur 4/48 Patienten (8,3 %) von den genannten Symptomen. Auch in der Extensionsperiode traten leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen bei lediglich bis zu 2 Patienten an einzelnen Studientagen auf. Von Schwellungen waren in der Extensionsperiode ebenfalls lediglich 2 bzw. 3 Patienten an einzelnen Studientagen betroffen.

Eine ähnliche Verbesserung wurde hinsichtlich der von den Patienten berichteten Verwirrtheit beobachtet. Zur Baseline berichteten 11/53 Patienten (20,8 %) von Verwirrtheit, während an Tag 183 nur noch 2/48 Patienten (4,2 %) angaben, unter Verwirrtheit zu leiden. In der Extensionsperiode trat das Symptom nur an Tag 239 bei 1/33 Patienten (3,0 %) auf. Von Reizbarkeit berichteten zur Baseline 17/53 Patienten (32,1 %). Auch hier reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten im Behandlungsverlauf deutlich. Bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung berichteten nur noch 6/54 Patienten (11,1 %) von Reizbarkeit. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich die Zahl der Patienten, die von Reizbarkeit berichteten, weiter auf 3/48 Patienten (6,3 %) reduziert. Angst wurde zur Baseline von 24/53 Patienten (45,3 %) berichtet. Bis Tag 183 reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten auf 8/48 Patienten (16,7 %). Auch in der Extensionsperiode blieb die Zahl der von Reizbarkeit oder Angst betroffenen Patienten niedrig.

Insgesamt berichtete im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline ein deutlich geringerer Anteil der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten erwachsenen aHUS-Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen. Die Verbesserung der von den Patienten berichteten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

Einschätzung extrarenaler Anzeichen und Symptome durch den Prüfarzt

Tabelle 4-117: Auftreten extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113
n	**56**	**55**	**55**	**55**	**54**	**43**	**53**	**53**	**52**	**51**	**50**
Kardiovaskulär											
Hypertonie	34 (60,7)	29 (52,7)	29 (52,7)	28 (50,9)	27 (50,0)	26 (49,1)	26 (49,1)	27 (50,9)	26 (50,0)	26 (51,0)	26 (52,0)
Palpitationen	2 (3,6)	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)
Kardiovaskuläre Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	4 (7,1)	4 (7,3)	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)
Sinustachykardie	3 (5,4)	2 (3,6)	2 (3,6)	3 (5,5)	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)
Andere Arrhythmien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perikarderguss	2 (3,6)	3 (5,5)	3 (5,5)	3 (5,5)	3 (5,6)	3 (5,7)	3 (5,7)	3 (5,7)	3 (5,8)	3 (5,9)	3 (6,0)
Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (1,8)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,9)	2 (4,0)
Vaskulopathien/ Atherosklerose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	23 (41,1)	16 (29,1)	13 (23,6)	11 (20,0)	10 (18,5)	10 (18,9)	9 (17,0)	8 (15,1)	7 (13,5)	7 (13,7)	7 (14,0)
Pulmonal											
Pulmonale Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	13 (23,2)	10 (18,2)	8 (14,5)	6 (10,9)	4 (7,4)	4 (7,5)	4 (7,5)	4 (7,5)	4 (7,7)	4 (7,8)	4 (8,0)
Tachypnoe	3 (5,4)	3 (5,5)	3 (5,5)	3 (5,5)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,9)	3 (6,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113
n	**56**	**55**	**55**	**55**	**54**	**43**	**53**	**53**	**52**	**51**	**50**
Lungenödem	7 (12,5)	3 (5,5)	4 (7,3)	3 (5,5)	3 (5,6)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)
Lungenblutung	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	9 (16,1)	8 (14,5)	8 (14,5)	7 (12,7)	5 (9,3)	3 (5,7)	3 (5,7)	3 (5,7)	3 (5,8)	3 (5,9)	3 (6,0)
Andere	10 (17,9)	6 (10,9)	6 (10,9)	5 (9,1)	5 (9,3)	4 (7,5)	4 (7,5)	4 (7,5)	4 (7,7)	4 (7,8)	3 (6,0)
Zentralnervensystem											
Lethargie	8 (14,3)	7 (12,7)	7 (12,7)	7 (12,7)	6 (11,1)	6 (11,3)	5 (9,4)	5 (9,4)	4 (7,7)	3 (5,9)	3 (6,0)
Reizbarkeit	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)
Verwirrtheit	3 (5,4)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	17 (30,4)	9 (16,4)	5 (9,1)	5 (9,1)	6 (11,1)	7 (13,2)	6 (11,3)	5 (9,4)	5 (9,6)	5 (9,8)	4 (8,0)
Visuelles Defizit	9 (16,1)	7 (12,7)	7 (12,7)	7 (12,7)	7 (13,0)	7 (13,2)	7 (13,2)	7 (13,2)	6 (11,5)	5 (9,8)	5 (10,0)
Andere fokal-neurologische Defizite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfälle	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Koma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	12 (21,4)	7 (12,7)	8 (14,5)	7 (12,7)	7 (13,0)	6 (11,3)	7 (13,2)	8 (15,1)	8 (15,4)	7 (13,7)	7 (14,0)
Gastrointestinal											
Übelkeit	21 (37,5)	8 (14,5)	6 (10,9)	9 (16,4)	9 (16,7)	5 (9,4)	5 (9,4)	3 (5,7)	3 (5,8)	3 (5,9)	2 (4,0)
Erbrechen	19 (33,9)	6 (10,9)	3 (5,5)	4 (7,3)	3 (5,6)	3 (5,7)	3 (5,7)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,9)	1 (2,0)
Durchfall	10 (17,9)	3 (5,5)	3 (5,5)	2 (3,6)	2 (3,7)	1 (1,9)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,9)	1 (2,0)
Abdominelle	8 (14,3)	5 (9,1)	4 (7,3)	3 (5,5)	4 (7,4)	4 (7,5)	3 (5,7)	3 (5,7)	3 (5,8)	3 (5,9)	2 (4,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113
n	**56**	**55**	**55**	**55**	**54**	**43**	**53**	**53**	**52**	**51**	**50**
Schmerzen											
Colitis	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Transaminasen (ALT/AST)	7 (12,5)	4 (7,3)	5 (9,1)	5 (9,1)	5 (9,3)	3 (5,7)	3 (5,7)	3 (5,7)	3 (5,8)	2 (3,9)	2 (4,0)
Pankreatitis	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlechte Blutzucker-kontrolle	2 (3,6)	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)
Nekrose in Leber oder Bauchspeichel-drüse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	13 (23,2)	10 (18,2)	8 (14,5)	7 (12,7)	6 (11,1)	6 (11,3)	5 (9,4)	4 (7,5)	4 (7,7)	4 (7,8)	4 (8,0)
Haut											
Petechie	8 (14,3)	5 (9,1)	5 (9,1)	5 (9,1)	3 (5,6)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,8)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulapapulös	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,0)	2 (4,0)
Hautgeschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangränöse Läsion von Fingern und/oder Zehen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	11 (19,6)	12 (21,8)	11 (20,0)	9 (16,4)	6 (11,1)	4 (7,5)	5 (9,4)	5 (9,4)	5 (9,6)	6 (11,8)	6 (12,0)
Skelettmuskulär											
Rhabdomyolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/ Symptom	Vor Behand-lung	Studientag									
		Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Tag 43	Tag 57	Tag 71	Tag 85	Tag 99	Tag 113
n	**56**	**55**	**55**	**55**	**54**	**43**	**53**	**53**	**52**	**51**	**50**
Myalgie	4 (7,1)	3 (5,5)	3 (5,5)	2 (3,6)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	9 (16,1)	7 (12,7)	7 (12,7)	7 (12,7)	9 (16,7)	8 (15,1)	7 (13,2)	7 (13,2)	7 (13,5)	8 (15,7)	7 (14,0)

Anzeichen/Symptome	Studientag								
	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183	Tag 239	Tag 295	Tag 351	Tag 407
n	**50**	**50**	**50**	**50**	**49**	**33**	**26**	**20**	**15**
Kardiovaskulär									
Hypertonie	26 (52,0)	27 (54,0)	26 (52,0)	26 (52,0)	25 (51,0)	20 (60,6)	17 (65,4)	11 (55,0)	9 (60,0)
Palpitationen	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiovaskuläre Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinustachykardie	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Arrhythmien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perikarderguss	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	2 (4,1)	1 (3,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	2 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,1)	2 (6,1)	2 (7,7)	1 (5,0)	0 (0,0)
Vaskulopathien/ Atherosklerose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	7 (14,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	7 (14,3)	5 (15,2)	4 (15,4)	3 (15,0)	3 (20,0)
Pulmonal									
Pulmonale Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	4 (8,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anzeichen/Symptome	Studientag								
	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183	Tag 239	Tag 295	Tag 351	Tag 407
n	**50**	**50**	**50**	**50**	**49**	**33**	**26**	**20**	**15**
Tachypnoe	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,1)	1 (3,0)	1 (3,8)	1 (5,0)	0 (0,0)
Lungenödem	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	2 (4,1)	2 (6,1)	1 (3,8)	1 (5,0)	0 (0,0)
Andere	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,1)	2 (6,1)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zentralnervensystem									
Lethargie	3 (6,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,1)	1 (3,0)	1 (3,8)	1 (5,0)	1 (6,7)
Reizbarkeit	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	5 (10,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	4 (8,2)	2 (6,1)	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (6,7)
Visuelles Defizit	5 (10,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	5 (10,2)	5 (15,2)	4 (15,4)	3 (15,0)	2 (13,3)
Andere fokal-neurologische Defizite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfälle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Koma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	7 (14,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	6 (12,2)	3 (9,1)	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinal									
Übelkeit	2 (4,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	2 (4,1)	1 (3,0)	2 (7,7)	1 (5,0)	1 (6,7)
Erbrechen	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Durchfall	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (6,1)	1 (3,8)	1 (5,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	2 (4,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	3 (6,1)	2 (6,1)	1 (3,8)	1 (5,0)	0 (0,0)

Anzeichen/Symptome	Studientag								
	Tag 127	Tag 141	Tag 155	Tag 169	Tag 183	Tag 239	Tag 295	Tag 351	Tag 407
n	**50**	**50**	**50**	**50**	**49**	**33**	**26**	**20**	**15**
Colitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Transaminasen (ALT/AST)	2 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlechte Blutzuckerkontrolle	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nekrose in Leber oder Bauchspeicheldrüse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	4 (8,0)	4 (8,0)	4 (8,0)	4 (8,0)	4 (8,2)	2 (6,1)	2 (7,7)	2 (10,0)	1 (6,7)
Haut									
Petechie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulapapulös	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	2 (4,1)	2 (6,1)	2 (7,7)	1 (5,0)	1 (6,7)
Hautgeschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangränöse Läsion von Fingern und/oder Zehen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	6 (12,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	4 (8,2)	2 (6,1)	2 (7,7)	1 (5,0)	1 (6,7)
Skelettmuskulär									
Rhabdomyolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	6 (12,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	6 (12,0)	6 (12,2)	3 (9,1)	3 (11,5)	1 (5,0)	1 (6,7)

Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen (n).
Ein Patient wurde nur einmal in einer Kategorie gezählt, auch wenn er mehrere vorliegende Berichte für dieselbe Kategorie hatte.
Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.

In Tabelle 4-117 sind die vom Prüfarzt dokumentierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome der Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-311 im Studienverlauf dargestellt. Vor der Behandlung mit Ravulizumab litten 34/56 Patienten (60,7 %) an Hypertonie, wobei an Tag 8 nur noch 29/55 Patienten (52,7 %) Hypertonie zeigten. Zwischen Tag 29 und Tag 169 wiesen 26 bzw. 27 Patienten Hypertonie auf und an Tag 183 (Ende der initialen Evaluationsperiode) litten nur noch 25/49 Patienten (51,0 %) an Hypertonie.

Obwohl vor der Behandlung 8/56 Patienten (14,3 %) Lethargie zeigten, reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung auf 7/55 Patienten (12,7 %) und an Tag 99 trat Lethargie nur noch bei 3/51 Patienten (5,9 %) auf. Ab Tag 155 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigten nur noch 2 Patienten (4,1 %) Lethargie. Vor der Behandlung wurden zudem bei 17/56 Patienten (30,4 %) Kopfschmerzen dokumentiert. Innerhalb der initialen Evaluationsperiode reduzierte sich die Anzahl an Patienten mit Kopfschmerzen kontinuierlich, sodass an Tag 183 nur noch 4/49 Patienten (8,2 %) Kopfschmerzen zeigten.

Vor der Behandlung mit Ravulizumab wurde pulmonale Dyspnoe (Kurzatmigkeit) bei 13/56 Patienten (23,2 %) dokumentiert, wobei an Tag 8 noch 10/55 Patienten (18,2 %) und ab Tag 29 bis Tag 127 nur noch 4 Patienten unter pulmonaler Dyspnoe litten. An Tag 183 (Ende der initiale Evaluationsperiode) wurde pulmonale Dyspnoe nur noch bei 2/49 Patienten (4,1 %) dokumentiert. In der Extensionsperiode trat pulmonale Dyspnoe bei keinem Patienten mehr auf.

Vor der Ravulizumab-Behandlung litten außerdem 21/56 Patienten (37,5 %) an Übelkeit und 19/56 Patienten (33,9 %) an Erbrechen, wobei sich die Anzahl der von Übelkeit betroffenen Patienten bereits an Tag 8 der Ravulizumab-Behandlung auf 8/55 Patienten (14,5 %) und ab Tag 71 bis Tag 99 auf 3 Patienten reduzierte. Die Anzahl der Patienten mit Erbrechen verringerte sich während der initialen Evaluationsperiode ebenfalls kontinuierlich. An Tag 183 (Ende der initiale Evaluationsperiode) lag nur noch bei 2/49 Patienten (4,1 %) Übelkeit bzw. bei 1/49 Patienten (2,0 %) Erbrechen vor. Ab Tag 351 wurde für keine Patienten mehr Erbrechen dokumentiert. Insgesamt reduzierte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab somit auch die Anzahl erwachsener aHUS-Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen deutlich.

Gesamtschau der Ergebnisse

Zur Baseline wurden alle im aHUS-Symptomfragebogen erfassten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von mindestens 20 % der erwachsenen, Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-311 berichtet: Gelbfärbung der Augen (30,2 %), Brustschmerzen (24,5 %), Kopfschmerzen (64,2 %), Kurzatmigkeit (52,8 %), Schwächegefühl (69,8 %), Fatigue (73,6 %), abdominelle Schmerzen (37,7 %), Übelkeit/Erbrechen (60,4 %), Diarrhoe (22,6 %), leichte Blutergüssen/abdominelle Blutungen (43,4 %), Schwellungen (60,4 %), Verwirrtheit (20,8 %), Reizbarkeit (32,1 %) und Angst (45,3 %).

Auch bei den erwachsenen Patienten reduzierte sich der Anteil der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten bereits nach 8 Tagen Behandlung mit Ravulizumab deutlich. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 hatte sich der Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen auf 41,7 % reduziert, während von abdominellen Schmerzen nur noch 12,5 % der Patienten und von Brustschmerzen nur noch ein Patient (2,1 %) betroffen waren. Fatigue wurde nur noch von 39,6 % der Patienten berichtet und auch der Anteil der Patienten mit einem Schwächegefühl oder Kurzatmigkeit hatte sich mit 25,0 % bzw. 10,4 % deutlich reduziert. Auch Angst, Reizbarkeit und Verwirrtheit wurden an Tag 183 mit 16,7 %, 11,1 % bzw. 4,2 % jeweils nur von einem geringen Anteil an Patienten berichtet. Auch von den gastrointestinalen Beschwerden Diarrhoe und Übelkeit/Erbrechen war an Tag 183 mit 10,4 % bzw. 8,3 % jeweils im Vergleich zur Baseline ein deutlich geringerer Anteil an Patienten betroffen. Schwellungen wurden nur noch von 8,3 % der Patienten berichtet, während leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen und Gelbfärbung der Augen bei keinem Patienten mehr auftraten. Auch in der Extensionsperiode der Studie blieb die Zahl der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten gering. Basierend auf der Einschätzung durch den Prüfarzt wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung ebenfalls eine deutliche Reduktion des Anteils der Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen beobachtet.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitszustand– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung des Gesundheitszustandes – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Erwachsene Patienten	
Studien-übergreifend	**Deskriptiver Vergleich** Der Gesundheitszustand erwachsener aHUS-Patienten wurde mithilfe des *EuroQol 5-Dimension*-Fragebogens (EQ-5D) gemessen. Der EQ-5D ist ein nicht krankheitsspezifisches Instrument zur Beschreibung und Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und besteht aus einem Fragebogen zum Selbstbericht sowie aus einer visuellen Analogskala (VAS). Auf der EQ-5D VAS können Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einstufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EQ-5D VAS-Wertes im Vergleich zur Baseline zu jeder Studienvisite analysiert. Es wurde entsprechend das 95 %-KI basierend auf exakten Konfidenzgrenzen anhand der Clopper-Pearson-Methode ermittelt (194). **Indirekter Vergleich** Es wurden die beobachteten EQ-5D VAS-Werte zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode sowie die absolute Veränderung der EQ-5D VAS-Werte im Vergleich zur Baseline dargestellt. Zudem wurden die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte sowie

Studie	Operationalisierung
	das 95 %-KI ermittelt. Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der beobachteten EQ-5D VAS-Werte sowie der Veränderung der EQ-5D VAS-Werte im Vergleich zur Baseline wurden mittels Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) statistisch getestet. Zur statistischen Analyse von Unterschieden im Hinblick auf den Anteil an Respondern wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet. Zudem wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Das *Propensity Score-Matching* wurde für die Studienpopulationen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. von während der Studien verstorbenen Patienten angewendet. Anschließend wurden die Analysen mittels der oben beschriebenen Methodik durchgeführt.
ALXN1210-aHUS-311	Der Fragebogen *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L) wurde planmäßig an den Tagen 1, 8 (±2 Tage), 29 (±3 Tage), 71 (±3 Tage), 127 (±5 Tage) und 183 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (±2 Tage) erhoben. An den Tagen, an denen die Studienmedikation verabreicht wurde, füllten die Patienten den Fragebogen vor der Gabe der Studienmedikation aus. Die beobachteten EQ-5D VAS-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Ein MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline wurde verwendet, um zu testen, ob die Veränderung zur Baseline zu jedem Zeitpunkt von 0 verschieden war. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um den intraindividuellen Fehler zu modellieren. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike bestimmt: Autoregressive, zusammengesetzte Symmetrie erster Ordnung und Toeplitz. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet.
C10-004	Der EQ-5D wurde planmäßig an den Tagen 0, 28, 112 und 182 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie erhoben. Die beobachteten EQ-5D VAS-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die in der Studie C10-004 gesammelten EQ-5D VAS-Daten außerdem post-hoc mithilfe der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 angewandten Methodik analysiert (195).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bei dem zur Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand eingesetzten Instrument (EQ-5D VAS) handelt es sich um subjektive Einschätzungen der Patienten, die durch die fehlende Verblindung potenziell verzerrt sein können. Es wurden alle Patienten des FA-Sets bzw. der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Erwachsene Patienten

Deskriptiver Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab

Tabelle 4-119: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)		Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline [a]				
n	52	–	39	–
Mittelwert (SD)	46,17 (28,679)	–	47,49 (20,777)	–
Median	50,00	–	50,00	–
Min; Max	0; 100	–	3,00; 83,00	–
LS-Mittelwert	–	–	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
p-Wert	–	–	–	–
Tag 8				
n	53	50	–	–
Mittelwert (SD)	60,47 (24,598)	12,88 (20,123)	–	–
Median	65,00	10,00	–	–
Min; Max	6; 100	-41; 63	–	–
LS-Mittelwert	–	12,553	–	–
95 %-KI	–	7,264; 17,842	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–
Tag 29				
n	52	49	29	27
Mittelwert (SD)	67,87 (24,072)	20,78 (23,179)	67,07 (15,942)	17,44 (19,929)
Median	75,00	20,00	70,00	15,00
Min; Max	7; 100	-40; 80	30,00; 98,00	-30,00; 83,00
LS-Mittelwert	–	20,744	–	–
95 %-KI	–	15,342; 26,147	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)		Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 71				
n	50	47	1	1
Mittelwert (SD)	76,32 (18,665)	30,21 (27,455)	70,00	10,00
Median	80,00	25,00	70,00	10,00
Min; Max	7; 100	-10; 88	70,00; 70,00	10,00; 10,00
LS-Mittelwert	–	28,451	–	–
95 %-KI	–	23,216; 33,685	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	1,0000
Tag 113 [a]				
n	1	1	24	23
Mittelwert (SD)	33,00 (–)	26,00 (–)	69,96 (15,955)	17,91 (21,324)
Median	33,00	26,00	72,50	20,00
Min; Max	33; 33	26, 26	30; 90	-30; 50
LS-Mittelwert	–	–	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
p-Wert	–	–	–	–
Tag 127				
n	48	45	1	1
Mittelwert (SD)	78,10 (19,176)	31,22 (29,066)	75,00	15,00
Median	80,00	25,00	75,00	15,00
Min; Max	8; 100	-20; 90	75,00; 75,00	15,00; 15,00
LS-Mittelwert	–	29,666	–	–
95 %-KI	–	24,186; 35,147	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	1,0000
Tag 183 [a]				
n	48	45	35	33
Mittelwert (SD)	80,08 (17,233)	32,33 (29,560)	70,26 (18,562)	22,00 (21,439)
Median	82,50	28,00	75,00	25,00
Min; Max	35; 100	-40; 84	3,00; 95,00	-47,00; 56,00
LS-Mittelwert	–	32,049	–	–
95 %-KI	–	26,692; 37,405	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)		Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 239 [a]				
n	1	1	8	8
Mittelwert (SD)	80,00 (–)	30,00 (–)	85,38 (16,501)	33,75 (18,538)
Median	80,00	30,00	90,00	35,00
Min; Max	80; 80	30; 30	47; 98	10; 60
LS-Mittelwert	–	–	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
p-Wert	–	–	–	–
Tag 351 [a]				
n	19	16	19	17
Mittelwert (SD)	79,74 (16,114)	28,31 (33,196)	71,47 (14,009)	23,94 (24,888)
Median	82,00	22,50	70,00	29,00
Min; Max	45; 100	−40; 81	40,00; 95,00	−10,00; 65,00
LS-Mittelwert	–	27,651	–	–
95 %-KI	–	21,213; 34,089	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	–

Die Baseline-Werte entsprechen den an Tag 1 ermittelten EQ-5D VAS-Werten.

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer für die Studie ALXN1210-aHUS-311 basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline beinhaltete. In der Studie C10-004 wurde der p-Wert mittels Vorzeichen-Rang-Test bestimmt.

a: Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die in der Studie C10-004 gesammelten EQ-5D VAS-Daten außerdem post-hoc mithilfe der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 angewandten Methodik analysiert.

Die EQ-5D VAS-Werte in der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 sind in Tabelle 4-119 dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert in der Ravulizumab-Studie 46,2 Punkte (SD = 28,7, Median = 50,0) und in der Eculizumab-Studie 47,5 Punkte (SD = 20,8, Median = 50,0). Damit beurteilten die Patienten in beiden Studien zur Baseline ihren Gesundheitszustand im Durchschnitt als mittelmäßig.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung bei beiden Arzneimitteln im Mittel ein Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des

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

Die in der initialen Evaluationsperiode in der Ravulizumab-Studie im Vergleich zur Baseline beobachtete Verbesserung des Gesundheitszustandes blieb auch in der Extensionsperiode (Tag 351) bestehen. Zu diesem Zeitpunkt betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert 79,7 Punkte (SD = 16,1, Median = 82,0). Die mittlere geschätzte Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte war statistisch signifikant und betrug 28,3 Punkte (95 %-KI = [21,2; 34,1], $p < 0,0001$). Bei den in der Eculizumab-Studie untersuchten Patienten lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert dagegen bei 71,5 Punkten (SD = 14,0, Median = 70,0) und hatte sich im Vergleich zur Baseline im Mittel um 23,9 Punkte (SD = 24,9, Median = 29,0) verbessert.

Tabelle 4-120: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)	Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)
Tag 8		
n	50	–
Anzahl Responder	31	–
Anteil an Respondern (%)	62,0	–
95 %-KI	47,2; 75,3	–
Tag 29		
n	49	27
Anzahl Responder	31	20
Anteil an Respondern (%)	63,3	74,1
95 %-KI	48,3; 76,6	53,7; 88,9
Tag 71		
n	47	1
Anzahl Responder	36	1
Anteil an Respondern (%)	76,6	100,0
95 %-KI	62,0; 87,7	2,5; 100,0

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311 (FA-Set, N = 56)	Eculizumab C10-004 (ITT-Population, N = 41)
Tag 127		
n	45	1
Anzahl Responder	35	1
Anteil an Respondern (%)	77,8	100,0
95 %-KI	62,9; 88,8	2,5; 100,0
Tag 183		
n	45	33
Anzahl Responder	38	26
Anteil an Respondern (%)	84,4	78,8
95 %-KI	70,5; 93,5	61,1; 91,0
Tag 351		
n	16	17
Anzahl Responder	13	10
Anteil an Respondern (%)	81,3	58,8
95 %-KI	54,4; 96,0	32,9; 81,6
Zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb der initialen Evaluationsperiode		
n	51	37
Anzahl Responder	45	33
Anteil an Respondern (%)	88,2	89,2
95 %-KI	76,1; 95,6	74,6; 97,0

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.

Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.

Wie in Tabelle 4-120 dargestellt, steigerte sich der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 kontinuierlich, sodass an Tag 183 84,4 % der Patienten (38/45 Patienten, 95 %-KI = [70,5; 93,5]) eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes zeigten. Unter Behandlung mit Eculizumab (Studie C10-004) hingegen war dies an Tag 183 bei 78,8 % der Patienten der Fall (26/33 Patienten, 95 %-KI = [61,1; 91,0]). In der Extensionsperiode (Tag 351) zeigten in der Ravulizumab-Studie 13/16 Patienten (81,3 %, 95 %-KI = [54,4; 96,0]) und in der Eculizumab-Studie 10/17 Patienten (58,8 %, 95 %-KI = [32,9; 81,6]) eine Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 10 Punkte. Somit ergab sich bezüglich einer klinisch

relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die mit Ravulizumab behandelten Patienten ein numerischer Vorteil gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Indirekter Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis gematchter Populationen

Tabelle 4-121: EQ-5D VAS-Werte (gematchte Populationen) zur Baseline und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
Gematchte Populationen **Baseline**				
n	31	31	–	–
Mittelwert	50,5	46,6	–	–
SD	28,8	17,8	–	–
Median	50	41	–	–
Min; Max	0,0; 100,0	9,0; 83,0	–	–
p-Wert	0,524		–	
Tag 183				
n	32	33	30	31
Mittelwert	80,2	70,2	28,9	22,6
SD	18,6	18,9	28,3	21,7
SEM	3,1	3,16	4,72	3,62
Median	85,5	75	25	25
Min; Max	35,0; 100,0	3,0; 95,0	-40,0; 80,0	-47,0; 56,0
p-Wert	0,035		0,341	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren **Baseline**				
n	28	30	–	–
Mittelwert	42,6	47,9	–	–
SD	30,7	16,6	–	–
Median	40	45,5	–	–
Min; Max	0,0; 100,0	20,0; 83,0	–	–
p-Wert	0,421		–	
Tag 183				
n	30	31	28	30
Mittelwert	80,7	70,3	36,9	21,7

Statistik	Beobachteter Wert		Absolute Veränderung zur Baseline	
	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004
SD	17,8	19,4	30,1	21,5
SEM	3,06	3,33	5,17	3,68
Median	82,5	75	37,5	23,5
Min; Max	35,0; 100,0	3,0; 95,0	-40,0; 84,0	-47,0; 56,0
p-Wert	0,033		0,033	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten **Baseline**				
n	31	31	–	–
Mittelwert	50,6	46,6	–	–
SD	28,8	17,8	–	–
Median	50	41	–	–
Min; Max	0,0; 100,0	9,0; 83,0	–	–
p-Wert	0,521		–	
Tag 183				
n	33	31	31	31
Mittelwert	80,8	69,3	29,1	22,6
SD	18,6	19,1	27,9	21,7
SEM	3,18	3,28	4,78	3,73
Median	86	75	25	25
Min; Max	35,0; 100,0	3,0; 95,0	-40,0; 80,0	-47,0; 56,0
p-Wert	0,018		0,314	

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Zweistichproben-t-Test (Welch-Test).

In Tabelle 4-121 sind die beobachteten EQ-5D VAS-Werte und die absolute Veränderung der EQ-5D VAS-Werte zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline für die gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 50,5 Punkte (SD = 28,8, Median = 50) und in der Studie C10-004 46,6 Punkte (SD = 17,8, Median = 41). Damit berichteten die Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 zur Baseline im Mittel von einem ähnlich eingeschränkten Gesundheitszustand (p = 0,524).

Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert der gematchten Population 80,2 Punkte (SD = 18,6, Median = 85,5) und hatte sich damit im Mittel um 28,9 Punkte (SD = 28,3, Median = 25) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag der mittlere EQ-5D VAS-Wert zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 70,2 Punkten (SD = 18,9, Median = 75), was einer durchschnittlichen Verbesserung im Vergleich zur Baseline um 22,6 Punkte (SD = 21,7, Median = 25) entsprach. Damit wiesen die Patienten in der Ravulizumab-Studie zum Ende der initialen Evaluationsperiode einen statistisch signifikant besseren Gesundheitszustand auf als die Patienten der Eculizumab-Studie (p = 0,035). Dabei war jedoch der zwischen den Behandlungen beobachtete Unterschied hinsichtlich der absoluten Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte relativ zur Baseline statistisch nicht signifikant (p = 0,341).

Die für die gematchten Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 einen mittleren beobachteten EQ-5D VAS-Wert von 80,7 Punkten (SD = 17,8, Median = 82,5) und in der Studie C10-004 von 70,3 Punkten (SD = 19,4, Median = 75). Für die Ravulizumab-Studie betrug die mittlere Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes im Vergleich zur Baseline 36,9 Punkte (SD = 30,1, Median = 37,5) und für die Eculizumab-Studie 21,7 Punkte (SD = 21,5, Median = 23,5). Somit wiesen auch hier die Patienten in der Ravulizumab-Studie im Vergleich zu den Patienten der Eculizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode statistisch signifikant höhere EQ-5D VAS-Werte und damit einen besseren Gesundheitszustand auf (p = 0,033) und zeigten im Vergleich zur Baseline außerdem eine statistisch signifikant größere mittlere Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte (p = 0,033).

In den gematchten Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten der Ravulizumab- bzw. Eculizumab-Studie zeigte sich an Tag 183 ein mittlerer beobachteter EQ-5D VAS-Wert von 80,8 Punkten (SD = 18,6, Median = 86) bzw. von 69,3 Punkten (SD = 19,1, Median = 75). Die mittlere Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes relativ zur Baseline betrug an Tag 183 der Studie ALXN1210-aHUS-311 29,1 Punkte (SD = 27,9, Median = 25) und 22,6 Punkte (SD = 21,7, Median = 25) in der Studie C10-004. Damit berichteten die Patienten auch im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse in der Ravulizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode statistisch signifikant höhere EQ-5D VAS-Werte und somit von einem besseren Gesundheitszustand (p = 0,018). Das Ausmaß der absoluten Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte relativ zur Baseline war jedoch zwischen den Behandlungen vergleichbar (p = 0,314). Diese Sensitivitätsanalyse bestätigte somit die Ergebnisse der gematchten Gesamtpopulationen im Hinblick auf die Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes und somit des Gesundheitszustandes der Patienten.

Tabelle 4-122: Anzahl und Anteil der Patienten (gematchte Populationen) mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			Eculizumab C10-004			p-Wert
	n/m	Anteil %	95 %-KI	n/m	Anteil %	95 %-KI	
Gematchte Populationen							
Patienten mit Verbesserung um ≥ 10 Punkte	25/30	83	66,4; 92,7	25/31	81	63,7; 90,8	1,000
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren							
Patienten mit Verbesserung um ≥ 10 Punkte	24/28	86	68,5; 94,3	24/30	80	62,7; 90,5	0,820
Gematchte Populationen ohne während der Studien verstorbene Patienten							
Patienten mit Verbesserung um ≥ 10 Punkte	26/31	84	67,4; 92,9	25/31	81	63,7; 90,8	1,000

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.
Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 4-122 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Wert um mindestens 10 Punkte am Ende der initialen Evaluationsperiode relativ zur Baseline für die gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab). Am Ende der initialen Evaluationsperiode war in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 25/30 Patienten (83 %, 95 %-KI = [66,4; 92,7]) eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte und somit eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes festzustellen. In der gematchten Population der Studie C10-004 betrug die Anzahl an Respondern an Tag 183 25/31 Patienten (81 %, 95 %-KI = [63,7; 90,8]). Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor erreichten die Patienten somit eine deutliche Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auftraten (p = 1,000).

In den im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse analysierten gematchten Populationen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren wurde in der Ravulizumab-Studie bei 24/28 Patienten (86 %, 95 %-KI = [68,5; 94,3]) und in der Eculizumab-Studie bei 24/30 Patienten (80 %, 95 %-KI = [62,7; 90,5]) eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte dokumentiert. Zwischen den Behandlungen zeigte sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab (p = 0,820). Bei Betrachtung der gematchten Populationen ohne die während der Studien verstorbenen Patienten wurde in der Studie ALXN1210-aHUS-

311 bei 26/31 Patienten (84 %, 95 %-KI = [67,4; 92,9]) und in der Studie C10-004 bei 25/31 Patienten (81 %, 95 %-KI = [63,7; 90,8]) eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte beobachtet. Auch in den gematchten Populationen unter Ausschluss der während der Studien verstorbenen Patienten zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (p = 1,000). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die in den gematchten Gesamtpopulationen beobachteten Ergebnisse.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt erreichten erwachsene aHUS-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine erhebliche Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, ermittelt anhand des Instruments EQ-5D VAS. Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 erreichten an Tag 183 unter Ravulizumab-Behandlung 84 % der Patienten (38/45 Patienten) und unter Eculizumab-Therapie 79 % der Patienten (26/33 Patienten) eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline. Auch im Hinblick auf den mittleren beobachteten EQ-5D VAS-Wert und dessen durchschnittlicher Verbesserung relativ zur Baseline wurde eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Behandlungen festgestellt. Die in der initialen Evaluationsperiode erzielten Verbesserungen des Gesundheitszustandes blieben in beiden Studien auch in der Extensionsperiode bestehen.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied des mittleren EQ-5D VAS-Wertes zum Ende der initialen Evaluationsperiode (p = 0,035) zwischen den Behandlungen beobachtet. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten bestätigten diesen Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab (p = 0,033 bzw. p = 0,018). Die mittlere absolute Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes relativ zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den gematchten Gesamtpopulationen (p = 0,341) und war damit zwischen den Behandlungen vergleichbar. Allerdings konnte anhand der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren für die mittlere Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes relativ zur Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ravulizumab festgestellt werden (p = 0,033).

Anhand der Ergebnisse der im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführten Responderanalyse auf Basis gematchter Populationen zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline bei 83 % der Patienten (25/30 Patienten) unter Ravulizumab-Behandlung und bei 81 % der Patienten (25/31 Patienten) unter Eculizumab-Therapie. Somit ergab sich bezüglich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (p = 1,000). Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der im

Verlauf der Studien verstorbenen Patienten bestätigten die Ergebnisse der Responderanalyse der gematchten Gesamtpopulationen.

Zusammenfassend zeigte sich bei Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ein Vorteil hinsichtlich des Ausmaßes der Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten. Dabei erreichte jedoch unter Behandlung mit einem der beiden Komplementinhibitoren jeweils die Mehrheit der erwachsenen aHUS-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Unerwünschte Ereignisse	
ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311	Die Sicherheit von Ravulizumab wurde durch Messung verschiedener Parameter untersucht. Dazu gehörten **unerwünschte Ereignisse (UE)**, die während der Studie auftraten. Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Zeichen bei einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen war, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt nach CTCAE Version 4.03 in folgende **Schweregrade** klassifiziert: • Grad 1: Mild. Keine oder nur geringfügige Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine therapeutischen Maßnahmen • Grad 2: Moderat. Minimale, lokale oder nichtinvasive Maßnahmen angezeigt; schränkt altersentsprechende instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens ein • Grad 3: Schwer oder medizinisch erheblich, aber nicht direkt lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung angezeigt; behindernd; schränkt in grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens ein • Grad 4: Lebensbedrohlich. Sofortige Maßnahmen erfordernd • Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE Außerdem wurde der **Zusammenhang** der UE und SUE mit der Studienmedikation basierend auf der medizinischen Einschätzung des Prüfarztes und der beobachteten Symptome, die mit dem Ereignis assoziiert waren, eingeschätzt: • Kein Zusammenhang: Es besteht keine kausale Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis. • Zusammenhang unwahrscheinlich: Das klinische Bild entspricht weitestgehend einer anderen Ursache als der Studienmedikation, die Attribution kann jedoch nicht mit absoluter Sicherheit vorgenommen werden. Dennoch wird das UE als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. • Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das heißt, das Ereignis trat in einer logischen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der

	Behandlung mit der Studienmedikation auf und/oder folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Das UE könnte jedoch auch anderen Faktoren zugeschrieben werden. • Zusammenhang wahrscheinlich: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es besteht wahrscheinlich eine Beziehung zu der Studienmedikation. Diese Einschätzung sollte auf dem bekannten pharmakologischen Mechanismus der Studienmedikation, auf bekannten oder bereits berichteten unerwünschten Reaktionen auf die Studienmedikation oder Wirkstoffklasse oder auf der klinischen Erfahrung des Prüfarztes basieren. • Definitiver Zusammenhang: Der zeitliche Zusammenhang mit der Studienmedikation und/oder anderen Bedingungen (zeitgleiche Erkrankung, Reaktion auf begleitende Medikation oder Progression bzw. Ausdruck des Krankheitsstadiums) können das Ereignis nicht erklären, das Ereignis passt zum bekannten pharmakologischen Profil, nach Beendigung der Behandlung wird eine Verbesserung des Ereignisses beobachtet und das Ereignis tritt bei erneuter Exposition erneut auf. Ein **schwerwiegendes UE (SUE)** ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt: • Tod, • unmittelbar lebensbedrohlich, • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung, • persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit, • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, • ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. **Laboruntersuchungen** beinhalteten Schwangerschaftstests im Serum oder Urin (nur für Frauen im gebärfähigen Alter), Analyse von Hämatologie-, Chemie-, Koagulation- und Urinanalysen-Parametern. Proben für die Laboruntersuchungen wurden vor der Gabe der Studienmedikation genommen und in einem Zentrallabor untersucht. Die Messung der **Vitalzeichen** wurde durchgeführt, wenn der Patient für mindestens 5 Minuten geruht hatte und beinhaltete systolischen und diastolischen Blutdruck (mmHg), Pulsoxymetrie, Herzfrequenz (Schläge pro Minute), Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute) und Temperatur (°C oder °F). **Körperliche Untersuchungen** umfassten die folgenden Beurteilungen: generelles Erscheinen, Haut, Kopf, Ohr, Augen, Nase und Rachen; Nacken, Lymphknoten, Brust, Herz, Bauchhöhle, Gliedmaßen, zentrales Nervensystem und Bewegungsapparat. Eine verkürzte körperliche Untersuchung bestand aus einer Beurteilung der relevanten Körpersysteme basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes (oder des qualifizierten Ersatzes) und der Symptome des Patienten. Körperwachstum (Größe, Gewicht und Kopfumfang, letzteres nur bei Patienten ≤ 2 Jahre) wurde ebenfalls untersucht. Es wurden 12-Kanal-**EKG**s vom Prüfarzt oder einem Vertreter beurteilt und eingeschätzt, ob das EKG innerhalb der Normgrenzen war und die klinische Relevanz der Ergebnisse bewertet.
C10-003 und C10-004	Die Sicherheit und Verträglichkeit von Eculizumab wurde mittels Untersuchung von unerwünschten Ereignissen, klinischen Labordaten, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG)-Messungen und körperlicher Untersuchungen erfasst. Die Sicherheitsdaten wurden von einem unabhängigen *Data Monitoring Committee* überprüft. Die Sicherheitsendpunkte umfassten die folgenden Erhebungen: **Unerwünschte Ereignisse**, definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Zeichen bei einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen war, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. UE im

Zusammenhang mit der zugrundeliegenden aHUS-Erkrankung der Patienten, die während der Studie auftraten, wurden bei jeder Studienvisite dokumentiert.

TEAE (UE, die unter der Behandlung aufgetreten sind), definiert als jedes Ereignis, das vor der Behandlung mit der Studienmedikation nicht bestand oder jedes Ereignis, das sich unter der Behandlung mit der Studienmedikation in der Intensität oder Häufigkeit verschlimmerte.

Schwerwiegende UE (SUE), definiert als jegliches Ereignis, das eine der folgenden Situationen verursachte:

- Tod,
- unmittelbar lebensbedrohlich,
- benötigte stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung,
- persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit,
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler,
- wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Der **Zusammenhang** der UE mit der Studienmedikation wurde durch den Prüfarzt anhand der folgenden Kriterien eingeschätzt:

- Kein Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis.
- Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das heißt, das Ereignis trat in einer logischen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Das UE könnte jedoch auch anderen Faktoren zugeschrieben werden.
- Zusammenhang wahrscheinlich: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es besteht wahrscheinlich eine Beziehung zu der Studienmedikation. Diese Einschätzung sollte auf dem bekannten pharmakologischen Mechanismus der Studienmedikation, auf bekannten oder bereits berichteten unerwünschten Reaktionen auf die Studienmedikation oder Wirkstoffklasse oder auf der klinischen Erfahrung des Prüfarztes basieren.
- Definitiver Zusammenhang: Es besteht ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation und andere Bedingungen (zeitgleiche Erkrankung, Progression bzw. Ausdruck des Krankheitsstadiums oder Reaktion auf begleitende Medikation) können das Ereignis nicht erklären.

Der **Schweregrad der UE** (mild, moderat und schwer) wurde durch den Prüfarzt anhand der folgenden Kriterien eingeschätzt:

- Mild: Jedes Ereignis, das eine minimale oder keine Behandlung erfordert und das den Patienten nicht in alltäglichen Aktivitäten behindert.
- Moderat: Jedes Ereignis, das ein geringes Maß an Unannehmlichkeiten verursacht.
- Schwer: Jedes Ereignis, das die gewöhnlichen alltäglichen Aktivitäten des Patienten unterbricht. Das Ereignis kann eine systemische medikamentöse Behandlung oder Therapie erfordern. Schwere UE verursachen meist eine Arbeitsunfähigkeit.

Die Prüfärzte waren dafür verantwortlich, alle beobachteten und dokumentierten UE und SUE unabhängig von deren Zusammenhang zur Studienmedikation und deren klinischer Bedeutung zu berichten.

Körperliche Untersuchung. Eine vollständige körperliche Untersuchung wurde zur Studienvisite 1, zur Visite in Woche 26 und zur Visite zum Ende der Studie oder zur Visite bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie durchgeführt. Die vollständige körperliche

	Untersuchung beinhaltete eine Untersuchung der folgenden Organ-/Körpersysteme: Haut, Kopf, Ohren, Augen, Nase, Rachenraum, Nacken, Lymphknoten, Puls, Herz, Abdomen, Extremitäten, Skelettmuskulatur und eine allgemeine neurologische Untersuchung. Zur Vergleichbarkeit wurden sämtliche Bemühungen unternommen, so dass die körperlichen Untersuchungen vom selben, qualifizierten Studienpersonal zu diesen Visiten durchgeführt wurden. Die Messung der **Vitalzeichen** wurde zu jeder Studienvisite durchgeführt und beinhaltete die Untersuchung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, Temperatur, Herzfrequenz im Sitzen oder Liegen. Blutdruck und Herzfrequenz wurden gemessen, wenn der Patient für mindestens 5 Minuten saß oder auf dem Rücken lag. Idealerweise wurde der Blutdruck immer am selben Arm gemessen. Systolischer und diastolischer Blutdruck wurden in mmHG dokumentiert. Temperatur wurde in Grad Celcius oder Grad Fahrenheit ermittelt. Die Herzfrequenz wurde in Herzschläge pro Minute angegeben. Die Körpergröße wurde zur Studienvisite 1 in inch oder cm gemessen und das Körpergewicht wurde in Pound (lbs) oder kg zu allen Visiten ermittelt. Für Kinder bis 3 Jahre wurde der Kopfumfang ermittelt. **EKG:** Ein 12-Kanal-EKG wurde zur Studienvisite 1, zur Woche 26 und zum Ende der Studie oder zur Visite bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie durchgeführt. Der Prüfarzt oder ein Bevollmächtigter war dafür verantwortlich, die EKG-Ergebnisse zu überprüfen und zu entscheiden, ob das EKG innerhalb der Normgrenzen war und die klinische Bedeutung der Ergebnisse zu beurteilen. Die Untersuchungen wurden im CRF dokumentiert. Bei jedem klinisch signifikant auffälligen EKG-Ergebnis kontaktierte der Prüfarzt den klinischen Monitor, um die weitere Eignung des Patienten für die Studienteilnahme zu diskutieren. **Labormessungen:** Zur Analyse verschiedener Parameter wurden von den Patienten biologische Proben gesammelt. Dabei wurden eine Untersuchung klinisch-chemischer Parameter, ein großes Blutbild und eine Urinanalyse, hämolytische Marker, Nierenfunktionsmessungen und Serum-Schwangerschaftstest durchgeführt. Die Proben wurden in Zentrallaboren untersucht. Dennoch konnten die Ergebnisse in der lokalen Laboreinrichtung beschleunigt erhoben werden, um eine klinische Entscheidung oder die Studieneignung zu bestimmen. PK/PD-Daten und Antikörper-Bestimmungen wurden vom Sponsor analysiert. **Schwangerschaftstests** wurden bei allen gebärfähigen Patientinnen (wenn sie nicht sterilisiert oder post-menopausal waren) zu Studienvisite 2, Woche 26 und zum Ende der Studie bzw. zur Visite bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie durchgeführt. Wenn der Prüfarzt eine mögliche Schwangerschaft vermutete oder die Patientin eine mögliche Schwangerschaft berichtete, wurde eine Serumprobe zur quantitativen β-HCG-Bestimmung entnommen und an das lokale Labor sowie das Zentrallabor zur Analyse verschickt. Die Patientin wurde aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie schwanger war oder während der Studie schwanger wurde.
Immunogenität	
Studien-übergreifend	Das Vorhandensein von gegen die Studienmedikation gerichteten Antikörpern (*anti-drug antibodies*, ADA) bzw. humanen gegen den Wirkstoff gerichteten Antikörpern (*human anti-human antibodies*, HAHA) gegen Ravulizumab oder Eculizumab wurde im Serum bestimmt. Dazu wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 eine Serumprobe in der initialen Evaluationsperiode an den Tagen 1, 71, 127 und 183 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie jeweils vor der Gabe der Studienmedikation genommen. In den Studie C10-004 und C10-003 wurde eine Serumprobe u. a. entsprechend an den Tagen 1 und 183 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie genommen. Zur Bestimmung von HAHA in den Eculizumab-Studien wurde nach einem positiven Screening-Test ein zusätzlicher Bestätigungstest durchgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den vorliegenden Studien ALXN1210-aHUS-312, C10-003 sowie ALXN1210-aHUS-312 und C10-004 um offene, einarmige Studien handelt, die insgesamt mit einem hohen Verzerrungspotenzial einhergehen, ist auch für den Endpunkt der unerwünschten Ergebnisse von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In der Auswertung wurden jeweils alle Patienten des Safety Sets berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Pädiatrische Patienten

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-124: Unerwünschte Ereignisse in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und in der Studie C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**21 (100,0)**	**369**	**10 (100,0)**	**66**	**20 (90,9)**
Zusammenhang mit der Studienmedikation					
Zusammenhang	10 (47,6)	33	2 (20,0)	4	10 (45,5)
Kein Zusammenhang	21 (100,0)	336	10 (100,0)	62	10 (45,5)
Schweregrad der UE					
Mild	–	–	–	–	5 (22,7)
Moderat	–	–	–	–	8 (36,4)
Schwer	–	–	–	–	7 (31,8)
Grad 1	19 (90,5)	244	7 (70,0)	21	–
Grad 2	15 (71,4)	98	7 (70,0)	39	–
Grad 3	10 (47,6)	26	1 (10,0)	6	–
Grad 4	1 (4,8)	1	0 (0,0)	0	–
Grad 5	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**14 (66,7)**	**31**	**1 (10,0)**	**5**	**13 (59,1)**

Unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Zusammenhang mit der Studienmedikation					
Zusammenhang	3 (14,3)	–	0 (0,0)	–	4 (18,2)
Kein Zusammenhang	11 (52,4)	–	1 (10,0)	–	9 (40,9)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**1 (4,8)**	**2**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (4,5)**
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**1 (4,8)**	**2**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (4,5)**
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	**4 (19,0)**	**7**	**2 (20,0)**	**4**	**–**
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**–**
UE, die zum Tod führten	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**
Meningokokken-UE	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**

In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

Eine Übersicht der in den Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 aufgetretenen UE ist in Tabelle 4-124 dargestellt. Sowohl in Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 als auch in der Eculizumab-Studie C10-003 berichteten mehr als 90 % der Patienten von mindestens einem UE (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1: 21/21 Patienten, 100 %; C10-003: 20/22 Patienten, 91 %). Bei 14/21 Patienten (67 %) (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1) bzw. 13/22 Patienten (59 %) (C10-003) wurden SUE dokumentiert. Bei jeweils einem Patienten traten SUE auf, die zum Abbruch der Behandlung und der Studie führten. In beiden Studien trat weder ein Todesfall noch eine Meningokokken-Infektion auf.

Von den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) erlitt der Großteil der Patienten UE vom Schweregrad 1 (19/21 Patienten, 91 %) oder Schweregrad 2 (15/21 Patienten, 71 %). 10 Patienten (48 %) erlebten UE vom Schweregrad 3 und ein Patient (5 %) ein UE vom Schweregrad 4. In der Studie C10-003 berichteten 5/22 Patienten (23 %) von milden UE, 8/22 Patienten (36 %) berichteten moderate UE und 7/22 Patienten (32 %) berichteten schwere UE. In beiden Studien wurden bei ca. der

Hälfte der Patienten UE als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt (ALXN1210-aHUS-312: 10/21 Patienten, 48 %; C10-003: 10/22 Patienten, 46 %). In Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 standen bei 11/21 Patienten (52 %) die SUE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation und nur bei 3/21 Patienten (14 %) bestand möglicherweise ein solcher Zusammenhang. Während der Studie C10-003 traten bei 9/22 Patienten (41 %) SUE auf, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen und nur bei 4/22 Patienten (18 %) standen die SUE möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 traten bei allen Patienten (100 %) UE auf. Es erlebten jeweils 7/10 Patienten (70 %) UE vom Schweregrad 1 bzw. Schweregrad 2. Zudem kam es bei einem Patienten (10 %) zu einem UE vom Schweregrad 3 und bei keinem Patienten zu einem UE vom Schweregrad 4 oder Schweregrad 5. Bei 2/10 Patienten (20 %) wurden die UE als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Außerdem trat bei einem Patienten (10 %) ein SUE auf, welches jedoch als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde. Es kam jedoch bei keinem Patienten zu SUE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führten, und es traten auch in Kohorte 2 keine Todesfälle oder Meningokokken-Infektionen auf.

Tabelle 4-125: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (66,7)	80	5 (50,0)	5	14 (63,6)
Obstipation	4 (19,0)	8	–	–	2 (9,1)
Erbrechen	7 (33,3)	25	1 (10,0)	1	7 (31,8)
Diarrhoe	7 (33,3)	10	1 (10,0)	1	8 (36,4)
Abdominelle Schmerzen	6 (28,6)	11	1 (10,0)	1	8 (36,4)
Übelkeit	4 (19,0)	9	–	–	–
Dyspepsie	1 (4,8)	3	1 (10,0)	1	3 (13,6)
Trockene Lippen	–	–	1 (10,0)	1	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (71,4)	74	6 (60,0)	39	19 (86,4)
Nasopharyngitis	7 (33,3)	13	2 (20,0)	2	7 (31,8)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Mandelentzündung	3 (14,3)	4	–	–	2 (9,1)
Infektion der oberen Atemwege	3 (14,3)	4	4 (40,0)	19	7 (31,8)
Entzündung an der Einstichstelle	–	–	–	–	3 (13,6)
Rhinitis	–	–	–	–	5 (22,7)
Harnwegsinfektion	1 (4,8)	1	–	–	4 (18,2)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	1 (4,8)	1	2 (20,0)	2	1 (4,5)
Pharyngitis	2 (9,5)	3	2 (20,0)	2	2 (9,1)
Bronchitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	5	1 (4,5)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	–	–	1 (10,0)	1	–
Impetigo	–	–	1 (10,0)	1	–
Influenza	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	1 (4,5)
Pneumonie	3 (14,3)	3	1 (10,0)	2	–
Virale Infektion	1 (4,8)	1	1 (10,0)	2	2 (9,1)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (9,5)	4	2 (20,0)	2	2 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (47,6)	29	5 (50,0)	7	11 (50,0)
Dyspnoe (Luftnot)	2 (9,5)	2	–	–	1 (4,5)
Husten	5 (23,8)	6	1 (10,0)	1	9 (40,9)
Schmerzen im Mund- und Rachenraum	–	–	3 (30,0)	3	3 (13,6)
Allergische Rhinitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–
Rhinorrhoe	4 (19,0)	4	–	–	1 (4,5)
Verstopfte Nase	3 (14,3)	3	–	–	–
Nasenbluten	1 (4,8)	2	1 (10,0)	1	1 (4,5)
Erkrankung der Nasennebenhöhlen	–	–	1 (10,0)	1	–
Gefäßerkrankungen	9 (42,9)	12	1 (10,0)	1	7 (31,8)
Hypertonie	6 (28,6)	8	1 (10,0)	1	4 (18,2)
Allgemeine Erkrankungen und	12 (57,1)	30	1 (10,0)	1	16 (72,7)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Beschwerden am Verabreichungsort					
Fieber (Pyrexie)	10 (47,6)	22	–	–	12 (54,5)
Fatigue	2 (9,5)	3	1 (10,0)	1	1 (4,5)
Untersuchungen	9 (42,9)	16	1 (10,0)	1	4 (18,2)
Vitamin D erniedrigt	3 (14,3)	5	–	–	1 (4,5)
Influenza A-Virustest positiv	–	–	1 (10,0)	1	–
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (28,6)	10	1 (10,0)	1	7 (31,8)
Anämie	2 (9,8)	5	–	–	3 (13,6)
Lymphadenopathie	2 (9,8)	2	1 (10,0)	1	2 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (28,6)	11	1 (10,0)	1	3 (13,6)
Eisenmangel	3 (14,3)	3	–	–	1 (4,5)
Dehydratation	1 (4,8)	3	1 (10,0)	1	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (33,3)	14	2 (20,0)	5	8 (36,4)
Myalgie	4 (19,0)	7	–	–	3 (13,6)
Muskelspasmen	–	–	–	–	3 (13,6)
Rückenschmerzen	2 (9,5)	2	1 (10,0)	1	1 (4,5)
Osteochondrose	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–
Schmerzen in den Extremitäten	2 (9,5)	2	1 (10,0)	2	2 (9,1)
Tenosynovitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–
Erkrankungen des Nervensystems	8 (38,1)	28	1 (10,0)	1	7 (31,8)
Kopfschmerzen	7 (33,3)	19	1 (10,0)	1	5 (22,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (42,9)	21	–	–	6 (27,3)
Prellung	4 (19,0)	8	–	–	2 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (52,4)	22	1 (10,0)	2	10 (45,5)
Haarausfall	1 (4,8)	2	–	–	3 (13,6)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Hautausschlag	4 (19,0)	5	–	–	4 (18,2)
Asteatose	–	–	1 (10,0)	1	–
Rötung	–	–	1 (10,0)	1	–
Augenerkrankungen	7 (33,3)	7	1 (10,0)	2	3 (13,6)
Tränenfluss erhöht	–	–	1 (10,0)	1	–
Photophobie	–	–	1 (10,0)	1	–

ALXN1210-aHUS-312: UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.
C10-003: UE wurden mittels MedDRA Version 15.1 kodiert.

In Tabelle 4-125 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die in mindestens einer der beiden Studien ALXN1210-aHUS-312 oder C10-003 bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. Ein häufig berichtetes UE war in beiden Studien bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten Fieber (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1: 10/21 Patienten, 48 %; C10-003: 12/22 Patienten, 55 %). In der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie wurden außerdem bei 5 oder mehr Patienten (≥ 24 %) Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Husten, Hypertonie und Kopfschmerzen dokumentiert. In der Eculizumab-Studie gehörten ebenfalls Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Husten, Kopfschmerzen und zusätzlich Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis zu den am häufigsten berichteten UE (mindestens 5/22 Patienten, ≥ 23 %).

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 traten nach der Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab bei 2 oder mehr Patienten (≥ 20 %) UE in Form von Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Mittelohrentzündung, Pharyngitis sowie Schmerzen im Mund- und Rachenraum auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-126: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
SUE	**14 (66,7)**	**31**	**1 (10,0)**	**5**	**13 (59,1)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (42,9)	14	1 (10,0)	5	5 (22,7)
Virale Gastroenteritis	2 (9,5)	2	–	–	2 (9,1)
Bronchitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–
Pneumonie	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–
Infektion der oberen Atemwege	–	–	1 (10,0)	3	2 (9,1)
Virale Infektion der oberen Atemwege	–	–	–	–	2 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (23,8)	6	–	–	1 (4,5)
Abdominelle Schmerzen	2 (9,5)	2	–	–	1 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (9,5)	2	–	–	–
Gefäßerkrankungen	2 (9,5)	2	–	–	2 (9,1)
Hypertonie	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)
Anämie	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (4,8)	1	–	–	3 (13,6)
Fieber (Pyrexie)	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)
ALXN1210-aHUS-312: SUE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. C10-003: SUE wurden mittels MedDRA Version 15.1 kodiert.					

In Tabelle 4-126 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die in mindestens einer der beiden Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) oder C10-003 (Eculizumab) bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. In Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) bzw. in der Studie C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) traten SUE am häufigsten in Form von Infektionen und parasitären Erkrankungen auf (9/21 Patienten, 42,9 % bzw. 5/22 Patienten, 22,7 %). In dieser Kategorie wurde in beiden Studien von viraler Gastroenteritis berichtet und in der Studie C10-003 kam es zudem zu Infektionen der oberen Atemwege. In der Ravulizumab-Studie (Kohorte 1) wurden bei 5/21 Patienten (23,8 %) Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, u. a. in Form von abdominellen Schmerzen, dokumentiert und bei 2/21 Patienten (9,5 %) kam es zu Erkrankungen des Nervensystems. In beiden Studien traten bei jeweils 2 Patienten (9,5 % bzw. 9,1 %) Gefäßerkrankungen (z. B. Hypertonie) auf. In der Studie C10-003 kam es zudem bei 3/22 Patienten (13,6 %) zu allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Fieber) und bei jeweils 2/22 Patienten (9,1 %) zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie), Erkrankungen der Atemwege, des Brutraumes und Mediastinums und zu Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 traten bei einem Patienten (10,0 %) SUE auf. Dieser Patienten zeigte SUE in Form von Infektionen und parasitären Erkrankungen (Bronchitis, Pneumonie bzw. Infektion der oberen Atemwege).

In Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 traten bei 14 Patienten (66,7 %) insgesamt 31 SUE auf. Alle SUE konnten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgreich behandelt werden. Lediglich bei Patientin 0411-702 traten eine Anämie und eine hypertensive Krise auf, die im Absetzen der Studienmedikation und im Abbruch der Studie resultierten. An Tag 1 zeigte sich im Echokardiogramm bereits eine leichte Vergrößerung des linken Ventrikels der Patientin ohne eine Veränderung der linksventrikulären Funktion, eine dysplastische Pulmonalklappe, ein offenes Foramen ovale mit Fluss von links nach rechts sowie eine leichte Erweiterung der Mitralklappe. An Tag 9 erlitt die Patientin eine hypertensive Krise und wurde am selben Tag stationär im Krankenhaus aufgenommen. Die letzte Dosis Ravulizumab war

vor dem Auftreten dieser Symptomatik an Tag 1 verabreicht wurden. Die hypertensive Krise wurde mit Isradipin, Clonidin, Amlodipin, Nifedipin, Losartan, Furosemid, Propranolol und Nicardipin behandelt. An Tag 12 wurde die Patientin aus dem Krankenhaus entlassen. An Tag 20 erlitt die Patientin eine sich verschlechternde Anämie und wurde erneut stationär aufgenommen. Die letzte Dosis Ravulizumab war vor dem Auftreten der Anämie an Tag 15 verabreicht worden. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sei die Patienten „müder als gewöhnlich“ gewesen und wies morgens Schwellungen im Gesicht auf, die sich zum Nachmittag zurückbildeten. Die körperliche Untersuchung ergab u.a. Fatigue und Blässe. Aufgrund der Laborbefunde erhielt die Patientin eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat. An Tag 21 erhielt die Patientin erneut eine Transfusion, die Teilnahme an der Studie wurde beendet und die Patientin wurde mit dem kommerziell verfügbaren Wirkstoff Eculizumab (Soliris®) mit einer Dosis von 600 mg, die höher als die laut Produktinformation zu verabreichende Dosis von 300 mg war, behandelt. An Tag 22 wurde die Patientin erneut transfundiert. An Tag 23 entwickelte die Patientin eine erneute hypertensive Krise und wurde auf die pädiatrische Intensivstation verlegt. Die Anämie wurde mit Epoetin alfa, Eisensulfat und einer weiteren Dosis Eculizumab (600 mg) behandelt. Ab Tag 27 war keine intensivmedizinische Behandlung mehr notwendig. An Tag 28 und Tag 33 erhielt die Patientin weitere Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten. An Tag 37 waren sowohl die hypertensive Krise als auch die Anämie vollständig abgeklungen und die Patientin wurde aus dem Krankenhaus entlassen.

Patientin 0008-701 entwickelte an Tag 20 eine Escherichia-Pyelonephritis und eine Escherichia-Infektion, die als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingestuft wurden. Aufgrund der Platzierung eines Ports an der Jugularvene an Tag 5 sowie der Verwendung von Cochlear-Implantaten war das Risiko der Patientin für invasive Infektionen zu diesem Zeitpunkt bereits erhöht. An Tag 21 präsentierte sich die Patientin mit Fieber in der Notaufnahme und wurde zur weiteren Untersuchung und aufgrund des Verdachts auf eine Harnwegsinfektion, die später bestätigt wurde, stationär im Krankenhaus aufgenommen. An Tag 24 waren die Escherichia-Pyelonephritis und die Escherichia-Infektion nach Behandlung mit Ceftriaxon vollständig abgeklungen und die Patientin wurde aus dem Krankenhaus entlassen. Die Behandlung mit Ravulizumab wurde nicht verändert und weiterhin im Rahmen der Studie fortgeführt.

Patient 0873-701 entwickelte an Tag 3 Pyrexie mit einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Vorausgegangen war eine erst kürzlich zurückliegende stationäre Behandlung aufgrund einer Influenza-Infektion. Wegen der akuten aHUS-Episode verblieb der Patient im Krankenhaus. An Tag -1 erhielt der Patient eine Impfung gegen das Bakterium Haemophilus influenzae Typ b (HIB). An Tag 3 zeigte der Patient schließlich Pyrexie (Fieber) und Hypertonie. Vor dem Einsetzen dieser Symptomatik hatte der Patient keinerlei respiratorische, neurologische oder gastrointestinale Symptome gezeigt. Laut Einschätzung des Prüfarztes könnten die vorausgegangene Influenza-Infektion und die HIB-Impfung zur Ätiologie der Pyrexie beigetragen haben. Die Hypertonie wurde mit Enalapril, Felodipin, Hydralazin, Nifedipin und Furosemid behandelt. Eine Röntgenuntersuchung der Brust zeigte eine neu aufgetretene Konsolidierung im linken Unterlappen mit Pleuraerguss. Das Fieber

wurde mit Azithromycin und Cefotaxim behandelt. An Tag 4 wurde der Patient positiv auf Haemophilus influenzae getestet. Weitere Röntgenuntersuchungen an Tag 5 und Tag 9 zeigten eine Verstärkung des Pleuraerguss mit passivem subsegmentalem Kollaps im linken Unterlappen. An Tag 10 war die Pyrexie schließlich vollständig abgeklungen und es zeigte sich eine Besserung des Pleuraerguss und des passiven subsegmentalen Kollaps im linken Unterlappen. Auch die Hypertonie war vollständig abgeklungen. An Tag 18 wurde der Patient ohne Beschwerden aus dem Krankenhaus entlassen. Die Behandlung mit Ravulizumab wurde nicht verändert und wie geplant fortgeführt.

In der Studie C10-003 hatte ein Patient (5 %) (Patient 103-205-016) Eculizumab aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung (Agitation) abgesetzt. Dieses SUE war moderat im Schweregrad und klang ohne Behandlung ab. Bei zwei weiteren Patienten traten SUE auf, die beide in die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen eingestuft wurden. Die Patienten 103-012-002 und 103-501-014 benötigten eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung ihrer Hospitalisierung aufgrund einer respiratorischen Syncytial-Virusinfektion bzw. einer viralen Infektion der oberen Atemwege. Diese SUE wurden als moderat im Schweregrad eingestuft und klangen ohne Behandlung ab, wobei Patient 103-501-014 sich mit Folgeerscheinungen erholte. Bei einem weiteren Patienten (103-501-013) traten zwei SUE auf, eine Pyelonephritis und eine virale Infektion der oberen Atemwege, die schwer bzw. moderat im Schweregrad waren. Beide SUE klangen mit Behandlung ab. Somit konnten alle im Verlauf der Studie C10-003 aufgetretenen SUE konnten erfolgreich behandelt werden.

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 erlitt unter der Behandlung mit Ravulizumab ein Patient (0948-704) insgesamt 5 SUE, die jedoch alle keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufwiesen. Der Patient erlitt mehrere Infektionen der oberen Atemwege sowie eine Pneumonie und eine Bronchitis. Alle SUE wurden erfolgreich behandelt. Die Behandlung mit Ravulizumab wurde nicht verändert und wie geplant fortgeführt.

Immunogenität

Tabelle 4-127: Immunogenität als ADA (*anti-drug antibodies*)-positive Patienten im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312	
	Kohorte 1, n/m (%)	Kohorte 2, n/m (%)
Baseline	**12/21 (57,1)**	**0/10 (0,0)**
Tag 71	0/17 (0,0)	0/10 (0,0)
Tag 127	0/17 (0,0)	0/10 (0,0)
Tag 183	**0/17 (0,0)**	**0/10 (0,0)**
Tag 351	0/17 (0,0)	0/4 (0,0)
Tag 575	0/11 (0,0)	–
Tag 743	0/2 (0,0)	–

In Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden zur Baseline 12/21 Patienten (57,1 %) positiv auf ADA getestet (siehe Tabelle 4-127). Die wahrscheinlichste Erklärung für ADA-Positivität bei Komplementinhibitor-naiven Patienten ist, dass diese Patienten möglicherweise aufgrund von vorherigen umweltbedingten Expositionen mit nicht-humanen Proteinen, Glykanen oder strukturell ähnlichen Produkten bereits existierende Antikörper aufwiesen (196, 197). Die ADA-Titer waren bei allen zur Baseline positiven Proben niedrig und die positiven Baseline-Ergebnisse hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ravulizumab. Es gab sowohl in der initialen Evaluationsperiode als auch im weiteren Verlauf der Studie unter der Behandlung der Kohorte 1 mit Ravulizumab keine positiven ADA-Ergebnisse. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden zur Baseline und im weiteren Verlauf der Studie keine Patienten positiv auf ADA getestet.

In der Eculizumab-Studie C10-003 wurden im Verlauf der Studie 19/22 Patienten (86 %) im Screening-Test negativ auf HAHA getestet. Die anderen drei Patienten hatten positive HAHA-Ergebnisse im Screening-Test. Patient 103-501-013 hatte einen positiven Test an Studientag 28. Im Bestätigungstest wurde dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt. Patient 103-011-007 hatte einen positiven HAHA-Wert im Screening-Test an Tag 430 (Extensionsperiode). Auch hier wurde im Bestätigungstest das Ergebnis nicht bestätigt. Patient 103-304-023 hatte einen positiven HAHA-Screening-Test an den Studientagen 36 und 91. In beiden Fällen wurde die HAHA-Positivität bestätigt. Damit lag in der initialen Evaluationsperiode nur bei einem Patienten eine bestätigte HAHA-Positivität vor.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt zeigte sich, dass sowohl unter der Behandlung mit Ravulizumab als auch unter der Behandlung mit Eculizumab ähnlich häufig UE und SUE auftraten. Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 sowie der Studie C10-003 brach jeweils ein Patient die Studie aufgrund von SUE ab. In Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312, in der bereits mit Eculizumab behandelte pädiatrische Patienten untersucht wurden, verließ bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt (nach 52 Studienwochen) kein Patient die Studie. In beiden Studien traten weder Meningokokken-UE noch Todesfälle auf. Vergleichbar waren ebenso die am häufigsten berichteten UE und SUE, wie z. B. Erbrechen, Nasopharyngitis, Hypertonie, Fieber, Kopfschmerzen, Anämie oder virale Gastroenteritis. Gleichzeitig wurden unter Behandlung mit Ravulizumab keine ADA nachgewiesen. In der Studie C10-003 wurde lediglich ein Patient innerhalb der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) positiv auf HAHA getestet. Damit weisen Ravulizumab und Eculizumab bei Kindern und Jugendlichen mit aHUS ein gutes und vergleichbares Sicherheitsprofil auf.

Erwachsene Patienten

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-128: Unerwünschte Ereignisse in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Statistik	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)
	n (%)	E	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	58 (100,0)	818	41 (100,0)
Zusammenhang mit der Studienmedikation			
Zusammenhang	20 (34,5)	58	17 (41,5)
Kein Zusammenhang	58 (100,0)	760	24 (58,5)
Schweregrad der UE			
Mild	–	–	6 (14,6)
Moderat	–	–	18 (43,9)
Schwer	–	–	17 (41,5)
Grad 1	54 (93,1)	454	–
Grad 2	46 (79,3)	223	–
Grad 3	31 (53,4)	116	–
Grad 4	14 (24,1)	22	–
Grad 5	3 (5,2)	3	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**30 (51,7)**	**71**	**19 (46,3)**
Zusammenhang mit der Studienmedikation			
Zusammenhang	2 (3,4)	–	7 (17,1)
Kein Zusammenhang	28 (48,3)	–	12 (29,3)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**3 (5,2)**	**3**	**1 (2,4)**
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**3 (5,2)**	**3**	**1 (2,4)**
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	**4 (6,9)**	**–**	**–**
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	**0 (0,0)**	**–**	**–**
UE, die zum Tod führten	**3 (5,2)**	**3**	**0 (0,0)**
Meningokokken UE	**0 (0,0)**	**–**	**2 (4,9)**
Meningokokken SUE	–	–	**2 (4,9)**

Statistik	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)
	n (%)	E	n (%)
In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand. Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.			

In beiden Studien (ALXN1210-aHUS-311 und C10-004) berichteten alle Patienten von mindestens einem UE. Dabei wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 20/58 Patienten (34,5 %) UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert und in der Studie C10-004 waren bei 17/41 Patienten (41,5 %) UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetreten. In der Ravulizumab-Studie war die Mehrheit der UE von Schweregrad 1 (454/818 Ereignisse, 55,5 %) oder 2 (223/818 Ereignisse, 27,3 %). UE vom Schweregrad 3 oder 4 traten bei 53 % (31/58 Patienten, 116/818 Ereignisse 14,2 %) bzw. bei 24 % der Patienten (14/58 Patienten, 22/818 Ereignisse, 2,7 %) auf. Am seltensten waren UE vom Schweregrad 5, die bei 5 % der Patienten (3/58 Patienten, 3/818 Ereignisse, 0,4 %) dokumentiert wurden. In der Studie C10-004 traten bei 17/41 Patienten (41,5 %) schwere UE auf, bei 18/41 Patienten (44 %) bzw. 6/41 Patienten (15 %) traten moderate bzw. milde UE auf (siehe Tabelle 4-128).

In beiden Studien wurden bei ca. der Hälfte der Patienten (ALXN1210-aHUS-311: 30/58 Patienten, 52 %; C10-004: 19/41 Patienten, 46 %) schwerwiegende UE (SUE) dokumentiert. Dabei wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 2/58 Patienten (3 %) SUE vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. In der Studie C10-004 wurden bei 7/41 Patienten (17 %) SUE als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Wie unten beschrieben, waren in der Ravulizumab-Studie die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUE eine Escherichia-Pyelonephritis (Patient 0792-601) und eine Immunthrombozytopenie (Patient 0738-602), wobei letztere zum Abbruch der Behandlung und der Studie führte. Zwei weitere Patienten brachen die Studie aufgrund von SUE ab. Patient 0034-602 entwickelte eine autoimmune hämolytische Anämie, die mit Plasmaaustausch behandelt werden musste, was gegen die Vorgaben im Studienprotokoll verstieß. Bei Patient 0573-602 trat eine intrakranielle Blutung auf, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

In der Studie C10-004 führte eine Meningokokken-Meningitis, welche als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes SUE bewertet wurde, bei einem Patienten (Patient 104-601-021) zu einem dauerhaften Abbruch der Eculizumab-Behandlung und der Studie. Insgesamt traten in der Studie C10-004 bei 2/41 Patienten (5 %) Meningokokken-Infektionen auf. Beide Infektionen wurden erfolgreich mit adäquater Antibiotika-Therapie behandelt. Beide Patienten waren vor der ersten Dosis Eculizumab

gegen N. meningitidis geimpft worden. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden keine Meningokokken-UE berichtet.

Innerhalb der initialen Evaluationsperiode der Studie C10-004 verstarben keine Patienten. In der Nachbeobachtungsperiode (Follow-up-Periode) dieser Studie wurden jedoch Todesfälle gemeldet, die nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen und hauptsächlich auf Begleiterkrankungen oder -zustände dieser sehr schweren Erkrankung zurückgeführt wurden. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden vier Todesfälle berichtet. Ein Todesfall war aufgrund eines SUE (zerebrale arterielle Thrombose) eingetreten, das bereits vor Behandlung aufgetreten war. Die anderen 3 Patienten verstarben in Folge von SUE, die als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt eingestuft wurden (septischer Schock bei 2 Patienten und intrakranielle Blutung bei einem Patienten). Somit stand keiner dieser Todesfälle in Verbindung mit der Ravulizumab-Behandlung. Alle vier Patienten waren bereits vor Eintritt in die Studie schwerstkrank. Drei der vier in Studie ALXN1210-aHUS-311 verstorbenen Patienten waren zu Studienbeginn über 70 Jahre alt und befanden sich in einem multimorbiden und medizinisch sehr kritischen Zustand mit notwendiger Behandlung auf der Intensivstation. Sie verstarben innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Studie. Zwei dieser Patienten wurden bereits bei Studieneintritt mechanisch beatmet.

Die 77-jährige Patientin 0563-601A befand sich zum Studieneintritt mit zerebraler arterieller Thrombose (Tag -3) und akutem Nierenversagen in einem schwerstkranken Zustand auf der Intensivstation. Sie hatte eine Ravulizumab-Dosis (Tag 1) erhalten und wurde an Tag 5 aufgrund eines positiven STEC-Ergebnisses von der Studie ausgeschlossen. Nach weiterer Verschlechterung ihres Zustandes verstarb die Patientin an Tag 16.

Der Patient 0044-602A wurde im Alter von 76 Jahren vor Eintritt in die Studie in einem multimorbiden Zustand mit kürzlich aufgetretenem Schock (septisch oder hypovolämisch), atypischer Pneumonie, akutem Atemnotsyndrom (*acute respiratory distress syndrome;* ARDS), multiplen Infektionen, vorheriger Nierentransplantation und unter Immunsuppression auf die medizinische Intensivstation aufgenommen. Der Patient erhielt zwei Ravulizumab-Infusionen (Tag 1 und Tag 18), wobei er sich zum Zeitpunkt der ersten Dosis bereits unter mechanischer Beatmung befand. Sein Zustand verschlechterte sich aufgrund eines erneuten septischen Schocks (Tag 6) in Verbindung mit einer Infektion am Zentralkatheter deutlich, sodass er an Tag 26 verstarb.

Der Patient 0747-601A war zum Studieneintritt 73 Jahre alt und befand sich mit mechanischer Beatmung auf der Intensivstation. Seine medizinische Vorgeschichte zeigte einen Schlaganfall, Enzephalopathie, einen Pleuraerguss und akutes Nierenversagen. Zudem besaß er zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine bakterielle Infektion, welche mit multiplen Antibiotika behandelt wurde. Der Patient erhielt eine Ravulizumab-Dosis (Tag 1) und entwickelte am Tag 3 einen septischen Schock, worauf er an Tag 4 verstarb. Der Prüfarzt berichtete über prädisponierende Faktoren für einen septischen Schock wie das Alter des Patienten, Diabetes, Nierenversagen und die kürzliche Einnahme hochwirksamer Kortikosteroide.

Eine 46-jährige Patientin 0573-602A mit einer Anamnese von Bluthochdruck und chronischer Nierenerkrankung sowie schwerem akuten Nierenversagen wurde während der Studie zweimal wöchentlich dialysiert. Sie entwickelte an Tag 92 eine intrakranielle Blutung, in deren Folge die medizinische Versorgung der Patientin nach einer erfolglosen Operation eingestellt wurde. Die Patientin wurde am Tag 96 aus der Studie genommen und verstarb am Tag 106. Die Patientin hatte 3 Infusionen des Studienmedikaments erhalten, wobei die letzte Infusion vor dem Abbruch der Studie an Tag 71 verabreicht wurde.

Tabelle 4-129: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)**		**C10-004 (Safety Set, N = 41)**
	n (%)	**E**	**n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (67,2)	111	27 (65,9)
Diarrhoe	18 (31,0)	24	14 (34,1)
Erbrechen	15 (25,9)	18	6 (14,6)
Übelkeit	13 (22,4)	16	5 (12,2)
Obstipation	8 (13,8)	10	3 (7,3)
Abdominelle Schmerzen	7 (12,1)	10	4 (9,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (58,6)	98	30 (73,2)
Harnwegsinfektion	10 (17,2)	21	7 (17,1)
Nasopharyngitis	8 (13,8)	12	8 (19,5)
Bronchitis	1 (1,7)	1	5 (12,2)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (58,6)	69	22 (53,7)
Kopfschmerzen	21 (36,2)	28	15 (36,6)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Set, N = 41)
	n (%)	E	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (53,4)	61	25 (61,0)
Fieber (Pyrexie)	10 (17,2)	11	7 (17,1)
Peripheres Ödem	9 (15,5)	13	9 (22,0)
Fatigue	7 (12,1)	8	3 (7,3)
Asthenie	3 (5,2)	3	6 (14,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (50,0)	49	17 (41,5)
Husten	10 (17,2)	10	7 (17,1)
Dyspnoe (Luftnot)	10 (17,2)	13	5 (12,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (44,8)	63	20 (48,8)
Hypokaliämie	9 (15,5)	18	4 (9,8)
Hyperphosphatämie	1 (1,7)	3	5 (12,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	25 (43,1)	38	19 (46,3)
Haarausfall	6 (10,3)	6	5 (12,2)
Trockene Haut	6 (10,3)	6	–
Gefäßerkrankungen	23 (39,7)	38	17 (41,5)
Hypertonie	13 (22,4)	20	6 (14,6)
Hypotonie	4 (6,9)	5	7 (17,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (37,9)	50	19 (46,3)
Arthralgie	10 (17,2)	12	8 (19,5)
Rückenschmerzen	6 (10,3)	6	3 (7,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (32,8)	40	14 (34,1)
Anämie	8 (13,8)	8	7 (17,1)
Leukopenie	1 (1,7)	1	5 (12,2)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (24,1)	27	12 (29,3)
Angst	8 (13,8)	8	4 (9,8)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Set, N = 41)
	n (%)	E	n (%)
Insomnie	4 (6,9)	4	5 (12,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (36,2)	29	19 (46,3)
Proteinurie	1 (1,7)	1	5 (12,2)
Niereninsuffizienz	1 (1,7)	1	7 (17,1)
ALXN1210-aHUS-311: UE wurden nach MedDRA Version 21.0 kodiert. C10-004: UE wurden nach MedDRA Version 15.1 kodiert.			

In Tabelle 4-129 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der beiden Studien auftraten. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 war das am häufigsten berichtete UE Kopfschmerzen (21/58 Patienten, 36 %). Andere UE, die bei mehr als 20 % der Patienten dokumentiert wurden, waren Diarrhoe (18/58 Patienten, 31 %), Erbrechen (15/58 Patienten, 26 %) sowie Übelkeit und Hypertonie (jeweils 13/58 Patienten, 22 %). In der Studie C10-004 berichteten die meisten Patienten von Kopfschmerzen (15/41 Patienten, 37 %), Diarrhoe (14/41 Patienten, 34 %), peripherem Ödem (9/41 Patienten, 22 %) sowie Nasopharyngitis und Arthralgie (jeweils 8/41 Patienten, 20 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-130: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Set, N = 41)
	n (%)	E	n (%)
SUE	**30 (51,7)**	**71**	**19 (46,3)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (19,0)	18	8 (19,5)
Pneumonie	3 (5,2)	3	1 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (12,1)	9	7 (17,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (6,9)	5	3 (7,3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (6,9)	4	4 (9,8)
Gefäßerkrankungen	6 (10,3)	11	3 (7,3)
Hypertonie	2 (5,2)	5	1 (2,4)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Set, N = 41)
	n (%)	E	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,3)	6	2 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (6,9)	7	3 (7,3)
ALXN1210-aHUS-311: SUE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. C10-004: SUE wurden mittels MedDRA Version 15.1 kodiert.			

In Tabelle 4-130 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die in mindestens einer der beiden Studien ALXN1210-aHUS-311 oder C10-004 bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. In beiden Studien traten ähnlich viele SUE auf. SUE in Form von Infektionen und parasitären Erkrankungen (z. B. Pneumonie) wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 mit 11/58 Patienten (19,0 %) und in der Studie C10-004 mit 8/41 Patienten (19,5 %) am häufigsten dokumentiert. Zudem traten Erkrankungen der Nieren und Harnwege in beiden Studien bei jeweils 7 Patienten (12,1 % bzw. 17,1 %) und Erkrankungen des Nervensystems in beiden Studien bei jeweils 4 Patienten (6,9 % bzw. 9,8 %) auf. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden in der Ravulizumab-Studie bei 4/58 Patienten (6,9 %) und in der Eculizumab-Studie bei 3/41 Patienten (7,3 %) dokumentiert. Gefäßerkrankungen, wie z. B. Hypertonie, traten in den beiden Studien bei 6/58 Patienten (10,3 %) bzw. bei 3/41 Patienten (7,3 %) auf. In Studie ALXN1210-aHUS-311 zeigten 6/58 Patienten (10,3 %) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und 4/58 Patienten (6,9 %) Erkrankungen der Atemwege, des Brutraums und Mediastinums. In Studie C10-004 kam es bei 3/41 Patienten (7,3 %) zu Erkrankungen der Atemwege, des Brutraums und Mediastinums.

Die meisten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) aufgetretenen SUE konnten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgreich behandelt werden. Wie oben beschrieben, traten bei 3 Patienten (5,2 %) SUE mit tödlichem Ausgang auf (septischer Schock bei 2 Patienten und intrakranielle Blutung bei einem Patienten), welche nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, und ein Patient verstarb aufgrund eines SUE, das bereits vor der Behandlung mit Ravulizumab eingetreten war (zerebrale arterielle Thrombose). Ein Patient (1,7 %) erlitt Krampfanfälle, die im Studienverlauf nicht erfolgreich behandelbar waren, 3 Patienten erlitten SUE, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgreich behandelt wurden (Nierenversagen, Hypertonie und Immunthrombozytopenie), und bei 3 Patienten traten SUE mit Folgeschäden auf (lakunärer Infarkt, maligne Hypertonie, Glaskörperblutung). Die im Verlauf der Studie C10-004 (Eculizumab) aufgetretenen SUE konnten alle erfolgreich behandelt werden.

Immunogenität

Tabelle 4-131: Immunogenität als ADA (*anti-drug antibodies*)-positive Patienten im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)

Statistik	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311
	n/m (%)
Baseline	**18/57 (31,6)**
Tag 71	2/52 (3,8)
Tag 127	0/49 (0,0)
Tag 183	**0/47 (0,0)**
Tag 351	0/17 (0,0)

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden zur Baseline 18/57 Patienten (32 %) positiv auf ADA getestet (siehe Tabelle 4-131). Die wahrscheinlichste Erklärung für ADA-Positivität bei Komplementinhibitor-naiven Patienten ist, dass diese Patienten möglicherweise aufgrund von vorherigen umweltbedingten Expositionen mit nicht-humanen Proteinen, Glykanen oder strukturell ähnlichen Produkten bereits existierende Antikörper aufwiesen (196, 197). Die ADA-Titer waren bei allen zur Baseline positiven Proben niedrig und die positiven Baseline-Ergebnisse hatten bei diesen Patienten keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ravulizumab. An Tag 71 zeigten nur noch 2/52 Patienten (3,8 %) ADA-Positivität und an Tag 183 (Ende der initialen Evaluationsperiode) wurde für keinen Patienten (0/47 Patienten, 0,0 %) eine ADA positive Serumprobe festgehalten.

Im Verlauf der Eculizumab-Studie C10-004 waren im Screening-Test 39/41 Patienten (95 %) HAHA-negativ und 2/41 Patienten (5 %) jemals HAHA-positiv. Diese beiden Patienten hatten positive HAHA-Ergebnisse im Screening-Test. Patient 104-101-010 hatte einen dokumentierten positiven Wert im Screening-Test zur Studienvisite 2 (Studientag 202, Extensionsperiode), wobei der Patient die letzte Eculizumab-Dosis an Tag 188 erhalten hatten. Dieses Ergebnis wurde im Bestätigungstest jedoch als negativ eingestuft. Patient 104-601-021 hatte einen positiven Wert im Screening-Test zur Follow-up-Visite 5 (Studienvisite 179, 81 Tage nach der letzten Dosis von Eculizumab). Der folgende Bestätigungstest zeigte ebenfalls positive HAHA-Ergebnisse in der Probe. Insgesamt lag damit lediglich bei einem Patienten ein bestätigtes positives HAHA-Ergebnis vor, das in der Follow-up-Periode nach Beendigung der Eculizumab-Behandlung auftrat.

Gesamtschau der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigt sich, dass sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab bei allen Patienten UE und bei ca. 50 % der Patienten SUE auftraten. In beiden Studien umfassten die am häufigsten berichteten UE und SUE u.a. Diarrhoe, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber, Arthralgie, Hypertonie sowie Infektionen der Harnwege und Pneumonie. In beiden Studien wurden lediglich bei jeweils einem Patienten ADA bzw. HAHA nachgewiesen. Alle vier in

der Studie ALXN1210-aHUS-311 aufgetretenen Todesfälle wurden als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt, sodass Ravulizumab und Eculizumab insgesamt auch bei erwachsenen Patienten ein gutes und vergleichbares Sicherheitsprofil aufweisen.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Tabelle 4-132: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Krankheits-schwere**	**Geografische Region**	**Ethnischer Hinter-grund**	**Ethni-zität**	**Nieren-trans-plantations-status**	**Dialyse-status**	**Erfüllen der TMA-Kriterien an Tag 1**	**Immuno-genität**
Mortalität										
ALXN1210-aHUS-311[a]	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Vollständiges TMA-Ansprechen										
Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (primärer Endpunkt)										
ALXN1210-aHUS-311	○	●	○	●	●	●	●	●	●	●
C10-004	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
Normalisierung der Thrombozytenzahl										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Normalisierung der LDH-Konzentration										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 %										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nierenfunktion										
Dialysepflicht										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung des CKD-Stadiums										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung der eGFR										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Krankheits-schwere**	**Geografische Region**	**Ethnischer Hinter-grund**	**Ethni-zität**	**Nieren-trans-plantations-status**	**Dialyse-status**	**Erfüllen der TMA-Kriterien an Tag 1**	**Immuno-genität**
Fatigue										
Veränderung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um ≥ 3 Punkte										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (aHUS-Symptomfragebogen)										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitszustand										
Veränderung des EQ-5D VAS-Wertes										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um ≥ 10 Punkte										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit										
Gesamtraten an UE und SUE										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen auftraten										
ALXN1210-aHUS-311	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

4.3.2.3.3.7.1 Vollständiges TMA-Ansprechen

Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Geschlecht war für den Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) a priori geplant. In der Studie C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) wurde die entsprechende a priori geplante Subgruppenanalyse des modifizierten vollständigen TMA-Ansprechens herangezogen, da diese der Operationalisierung des vollständigen TMA-Ansprechens in Studie ALXN1210-aHUS-311 entspricht. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wurden deskriptiv miteinander verglichen.

Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden zusätzlich für den Anteil der Patienten, die die Kriterien der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten, Subgruppenanalysen nach Geschlecht post-hoc durchgeführt. Außerdem wurde für die Studie ALXN1210-aHUS-311 jeweils der Unterschied zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens mithilfe eines exakten Fisher-Tests post-hoc statistisch getestet, da in beiden Subgruppen mindestens 10 Patienten enthalten waren (177).

Tabelle 4-133: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab [a] C10-004			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)		Weiblich (N = 28)		Männlich (N = 13)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	22 (59,5)	42,1; 75,2	8 (42,1)	20,3; 66,5	12 (42,9)	24,5; 62,8	11 (84,6)	54,6; 98,1
p-Wert	0,265				–			
Normalisierung der Thrombozytenzahl	33 (89,2)	74,6; 97,0	14 (73,7)	48,8; 90,9	–	–	–	–
p-Wert	0,247				–			
Normalisierung der LDH-Konzentration	28 (75,7)	58,8; 88,2	15 (78,9)	54,4; 93,9	–	–	–	–
p-Wert	1,000				–			
Verringerung der Serumkreatininkonzentration	25 (67,6)	50,2; 82,0	8 (42,1)	20,3; 66,5	–	–	–	–

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab [a] C10-004			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)		Weiblich (N = 28)		Männlich (N = 13)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
um ≥ 25 % relativ zur Baseline								
p-Wert	0,089				–			

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien (bzw. für die Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens das entsprechende Kriterium) an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

p-Werte zum Vergleich der Responderraten zwischen den Subgruppen wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt.

a: Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt.

In Tabelle 4-133 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) nach Geschlecht dargestellt. Es zeigten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 22/37 weibliche Patientinnen (59,5 %, 95 %-KI = [42,1; 75,2]) und 8/19 männliche Patienten (42,1 %, 95 %-KI = [20,3; 66,5]) ein vollständiges TMA-Ansprechen (p = 0,265). In der Studie C10-004 zeigte sich bei 12/28 weiblichen Patientinnen (42,9 %, 95 %-KI = [24,5; 62,8]) und bei 11/13 männlichen Patienten (84,6 %, 95 %-KI = [54,6; 98,1]) ein vollständiges TMA-Ansprechen.

Eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wurde an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab bei 33/37 Patientinnen (89,2 %, 95 %-KI = [74,6; 97,0]) und bei 14/19 Patienten (73,7 %, 95 %-KI = [48,8; 90,9]) festgestellt (p = 0,247). Bei 28/37 Patientinnen (75,7 %, 95 %-KI = [58,8; 88,2]) und bei 15/19 Patienten (78,9 %, 95 %-KI = [54,4; 93,9]) zeigte sich eine Normalisierung der LDH-Konzentration (p = 1,000). Eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline wurde bei 25/37 Patientinnen (67,6 %, 95 %-KI = [50,2; 82,0]) und bei 8/19 Patienten (42,1 %, 95 %-KI = [20,3; 66,5]) festgestellt (p = 0,089).

Somit wurde bei beiden Geschlechtern unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor bei einem ähnlich hohen Anteil an Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen beobachtet. Zudem zeigten sich im Hinblick auf das Erreichen eines vollständigen TMA-Ansprechens sowie dessen Einzelkomponenten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit von Ravulizumab zwischen den Geschlechtern.

Subgruppenanalysen nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach dem Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation wurde für den Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) post-hoc durchgeführt. Dabei wurde das Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation in folgende Kategorien unterteilt: 18- bis < 45-jährige Patienten, 45- bis < 65-jährige Patienten und ≥ 65-jährige Patienten. In der Studie C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) wurde die Analyse dieser Altersgruppen als a priori geplante Subgruppenanalyse durchgeführt. Im vorliegenden Nutzendossier wurde die Subgruppenanalyse zum modifizierten vollständigen TMA-Ansprechen herangezogen, da dieses der Operationalisierung des vollständigen TMA-Ansprechens in Studie ALXN1210-aHUS-311 entspricht. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wurden deskriptiv miteinander verglichen (177).

Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden post-hoc zusätzlich für den Anteil der Patienten, die die Kriterien der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten, Subgruppenanalysen nach dem Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation durchgeführt. Eine statistische Testung potenzieller Unterschiede zwischen den Altersgruppen wurde nicht durchgeführt, da nicht in jeder Subgruppe mindestens 10 Patienten enthalten waren (177).

Tabelle 4-134: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311						Eculizumab [a] C10-004					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)		18 bis < 45 Jahre (N = 27)		45 bis < 65 Jahre (N = 12)		≥ 65 Jahre (N = 2)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	25 (73,5)	55,6; 87,1	4 (26,7)	7,8; 55,1	1 (14,3)	0,4; 57,9	17 (63,0)	42,4; 80,6	5 (41,7)	15,2; 72,3	1 (50,0)	1,3; 98,7
Normalisierung der Thrombozytenzahl	33 (97,1)	84,7; 99,9	11 (73,3)	44,9; 92,2	3 (42,9)	9,9; 81,6	–	–	–	–	–	–
Normalisierung der LDH-Konzentration	32 (94,1)	80,3; 99,3	10 (66,7)	38,4; 88,2	1 (14,3)	0,4; 57,9	–	–	–	–	–	–
Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline	26 (76,5)	58,8; 89,3	5 (33,3)	11,8; 61,6	2 (28,6)	3,7; 71,0	–	–	–	–	–	–

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien (bzw. für die Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens das entsprechende Kriterium) an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

a: Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt.

In Tabelle 4-134 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt. Es erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 25/34 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (73,5 %, 95 %-KI = [55,6; 87,1]), 4/15 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (26,7 %, 95 %-KI = [7,8; 55,1]) und 1/7 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (14,3 %, 95 %-KI = [0,4; 57,9]) ein vollständiges TMA-Ansprechen. In der Studie C10-004 wurde bei 17/27 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (63,0 %, 95 %-KI = [42,4; 80,6]), bei 5/12 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (41,7 %, 95 %-KI = [15,2; 72,3]) und bei 1/2 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (50,0 %, 95 %-KI = [1,3; 98,7]) ein vollständiges TMA-Ansprechen festgestellt.

Eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wurde unter Behandlung mit Ravulizumab bei 33/34 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (97,1 %, 95 %-KI = [84,7; 99,9]), bei 11/15 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (73,3 %, 95 %-KI = [44,9; 92,2]) und bei 3/7 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (42,9 %, 95 %-KI = [9,9; 81,6]) festgestellt. Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zeigte sich bei 32/34 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (94,1 %, 95 %-KI = [80,3; 99,3]), bei 10/15 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (66,7 %, 95 %-KI = [38,4; 88,2]) und bei 1/7 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (14,3 %, 95 %-KI = [0,4; 57,9]). Eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline wurde bei 26/34 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (76,5 %, 95 %-KI = [58,8; 89,3]), bei 5/15 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (33,3 %, 95 %-KI = [11,8; 61,6]) und bei 2/7 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (28,6 %, 95 %-KI = [3,7; 71,0]) festgestellt.

In der Subgruppe der 18- bis < 45-Jährigen zeigte sich somit in der Studie ALXN1210-aHUS-311 ein höherer Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit dem Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens als bei Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren. In der Studie C10-004 (Eculizumab) zeigten sich für den Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen vergleichbare Ergebnisse. Ältere Patienten besaßen zu Studienbeginn möglicherweise bereits Nierenschädigungen aufgrund von vorherigen unerkannten aHUS-Episoden bzw. aufgrund von vor der Verfügbarkeit von Eculizumab aufgetretenen aHUS-Episoden, die zu dieser Zeit nur supportiv behandelt werden konnten. Zudem können die Unterschiede zwischen den Altersgruppen auf eine generell niedrigere regenerative Kapazität der Nieren von älteren Patienten zurückzuführen sein und stehen somit insgesamt nicht in Verbindung mit einer unterschiedlichen Wirksamkeit einer Komplementinhibitor-Therapie.

Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline)

Die auf der Einteilung der eGFR-Werte basierenden CKD-Stadien 1, 2, 3a, 3b, 4 und 5 wurden im G-BA Beratungsgespräch 2019-B-203 vom 31. Oktober 2019 als adäquater Parameter zur Unterteilung der Krankheitsschwere bei aHUS-Patienten festgelegt (26). Daher wurde eine deskriptive Subgruppenanalyse nach CKD-Stadium zur Baseline für den Anteil

der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) post-hoc durchgeführt. Zusätzlich wurden post-hoc für den Anteil der Patienten, die die Kriterien der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten, deskriptive Subgruppenanalysen nach CKD-Stadium zur Baseline vorgenommen. Eine statistische Testung potenzieller Unterschiede zwischen den Patienten mit unterschiedlichen CKD-Stadien zur Baseline wurde nicht durchgeführt, da nicht in jeder Subgruppe mindestens 10 Patienten enthalten waren (177).

Tabelle 4-135: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	**1 (N = 0)**		**2 (N = 3)**		**3a (N = 1)**		**3b (N = 2)**		**4 (N = 9)**		**5 (N = 40)**	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	0 (0,0)	n.b.	2 (66,7)	9,4; 99,2	1 (100,0)	2,5; 100,0	2 (100,0)	15,8; 100,0	4 (44,4)	13,7; 78,8	20 (50,0)	33,8; 66,2
Normalisierung der Thrombozytenzahl	0 (0,0)	n.b.	3 (100,0)	29,2; 100,0	1 (100,0)	2,5; 100,0	2 (100,0)	15,8; 100,0	7 (77,8)	40,0; 97,2	33 (82,5)	67,2; 92,7
Normalisierung der LDH-Konzentration	0 (0,0)	n.b.	3 (100,0)	29,2; 100,0	1 (100,0)	2,5; 100,0	2 (100,0)	15,8; 100,0	6 (66,7)	29,9; 92,5	30 (75,0)	58,8; 87,3
Verringerung der Serumkreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline	0 (0,0)	n.b.	2 (66,7)	9,4; 99,2	1 (100,0)	2,5; 100,0	2 (100,0)	15,8; 100,0	6 (66,7)	29,9; 92,5	21 (52,5)	36,1; 68,5

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien (bzw. für die Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens das entsprechende Kriterium) an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-135 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach CKD-Stadium zur Baseline dargestellt. In der größten Subgruppe der Patienten, welche zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen aufwiesen, erreichten an Tag 183 20/40 Patienten (50,0 %, 95 %-KI = [33,8; 66,2]) ein vollständiges TMA-Ansprechen. In dieser Subgruppe wurde an Tag 183 außerdem bei 33/40 Patienten (82,5 %, 95 %-KI = [67,2; 92,7]) eine Normalisierung der Thrombozytenzahl festgestellt. Eine Normalisierung der LDH-Konzentration wurde bei 30/40 Patienten (75,0 %, 95 %-KI = [58,8; 87,3]) und eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline bei 21/40 Patienten (52,5 %, 95 %-KI = [36,1; 68,5]) mit Baseline-CKD-Stadium 5 festgestellt.

Bei Patienten, welche zur Baseline eine eGFR entsprechend der CKD-Stadien 4, 3b, 3a oder 2 aufwiesen, erreichten ähnlich hohe Anteile an Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen bzw. die Kriterien der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens. Dabei ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten in diesen Subgruppen jeweils ≤ 9 war und damit die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppen limitiert ist. Somit zeigten sich hinsichtlich der Wirkung von Ravulizumab auf das vollständige TMA-Ansprechen deskriptiv keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Nierenfunktion zur Baseline.

Subgruppenanalysen nach geografischer Region

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach geografischer Region war für den Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) a priori geplant. Die Subgruppenanalyse umfasste eine Unterteilung in die geografischen Regionen Europa, Ostasien und Nordamerika. Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden zusätzlich für den Anteil der Patienten, die die Kriterien der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten, Subgruppenanalysen nach geografischer Region post-hoc durchgeführt. Eine statistische Testung potenzieller Unterschiede zwischen den Patienten aus unterschiedlichen Regionen wurde nicht durchgeführt, da nicht in jeder Subgruppe mindestens 10 Patienten enthalten waren (177).

Tabelle 4-136: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen und den Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region

Geografische Region	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
Vollständiges TMA-	24 (70,6)	52,5; 84,9	4 (25,0)	7,3; 52,4	2 (33,3)	4,3; 77,7

Geografische Region	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Ansprechen						
Normalisierung der Thrombozytenzahl	32 (94,1)	80,3; 99,3	10 (62,5)	35,4; 84,8	5 (83,3)	35,9; 99,6
Normalisierung der LDH-Konzentration	31 (91,2)	76,3; 98,1	9 (56,3)	29,9; 80,2	3 (50,0)	11,8; 88,2
Verringerung der Serumkreatinin-konzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline	25 (73,5)	55,6; 87,1	4 (25,0)	7,3; 52,4	4 (66,7)	22,3; 95,7

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien (bzw. für die Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens das entsprechende Kriterium) an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-136 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen bzw. mit Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach geografischer Region dargestellt. Unter den europäischen Studienteilnehmern erreichten an Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung 24/34 Patienten (70,6 %, 95 %-KI = [52,5; 84,9]) ein vollständiges TMA-Ansprechen. In der Region Ostasien wurde ein vollständiges TMA-Ansprechen dagegen nur bei 4/16 Patienten (25,0 %, 95 %-KI = [7,3; 52,4]) beobachtet. In der Region Nordamerika wurden nur 6 Patienten untersucht, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Subgruppe limitiert ist.

Eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wurde bei 32/34 europäischen Patienten (94,1 %, 95 %-KI = [80,3; 99,3]) und bei 10/16 ostasiatischen Patienten (62,5 %, 95 %-KI = [35,4; 84,8]) festgestellt. Eine Normalisierung der LDH-Konzentration wurde bei 31/34 europäischen Patienten (91,2 %, 95 %-KI = [76,3; 98,1]) und bei 9/16 ostasiatischen Patienten (56,3 %, 95 %-KI = [29,9; 80,2]) beobachtet. Eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline zeigte sich bei 25/34 europäischen Patienten (73,5 %, 95 %-KI = [55,6; 87,1]) und bei 4/16 ostasiatischen Patienten (25,0 %, 95 %-KI = [7,3; 52,4]).

In der Subgruppe der europäischen Patienten zeigte unter Behandlung mit Ravulizumab somit ein höherer Anteil an Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen im Vergleich zu Patienten

aus Ostasien. Auch im Hinblick auf die Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens war der Anteil der Responder in Europa größer als in Ostasien. Diese Unterschiede zwischen den Regionen sind auf generelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung und dem Management von aHUS zurückzuführen und stehen somit nicht in Verbindung mit der Wirksamkeit von Ravulizumab. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach geografischer Region weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit von Ravulizumab anhand der Ergebnisse der Analysen für die gesamte Studienpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 möglicherweise unterschätzt wird und für den deutschen Versorgungskontext als besser einzuschätzen ist.

Subgruppenanalysen nach ethnischem Hintergrund und Ethnizität

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) war für den Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, eine deskriptive Subgruppenanalyse nach ethnischem Hintergrund a priori geplant. Der ethnische Hintergrund der Patienten wurde dabei einer der Kategorien weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch oder alaskanischer Ureinwohner, unbekannt bzw. sonstige zugeordnet. In der Studie C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) war eine Subgruppenanalyse nach ethnischem Hintergrund ebenfalls a priori geplant und wurde anhand der Kategorien weiß bzw. sonstige vorgenommen. Es wurde erneut die Subgruppenanalyse zum modifizierten vollständigen TMA-Ansprechen herangezogen, da dieses der Operationalisierung des vollständigen TMA-Ansprechens in Studie ALXN1210-aHUS-311 entspricht. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wurden deskriptiv miteinander verglichen.

Außerdem wurde in der Studie ALXN1210-aHUS-311 eine a priori geplante, deskriptive Subgruppenanalysen nach Ethnizität anhand der Kategorien nicht-hispanisch oder Latino, hispanisch oder Latino bzw. unbekannt vorgenommen.

Tabelle 4-137: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach ethnischem Hintergrund

Ethnischer Hintergrund	**Weiß**		**Asiatisch**		**Unbekannt**		**Schwarz oder afroamerikanisch**		**Amerikanisch-indianisch oder alaskanischer Ureinwohner**		**Sonstige [b]**	
Statistik	**n/N (%)**	**95 %-KI**	**n/N (%)**	**95 %-KI**	**n/N (%)**	**95 %-KI**	**n/N (%)**	**95 %-KI**	**n/N (%)**	**95 %-KI**	**n/N (%)**	**95 %-KI**
Ravulizumab (ALXN1210-aHUS-311)												
Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen	19/29 (65,5)	45,7; 82,1	4/15 (26,7)	7,8; 55,1	5/8 (62,5)	24,5; 91,5	1/2 (50,0)	1,3; 98,7	1/1 (100,0)	2,5; 100,0	0/1 (0,0)	0,0; 97,5
Eculizumab (C10-004) [a]												
Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen	20/38 (52,6)	35,8; 69,0	–	–	–	–	–	–	–	–	3/3 (100,0)	29,2; 100,0

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

a: Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt.

b: In der Studie C10-004 wurde der ethnische Hintergrund der Patienten in „weiß“ und „sonstige“ unterteilt.

In Tabelle 4-137 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) nach ethnischem Hintergrund dargestellt. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 erreichten 19/29 weiße Patienten (65,5 %, 95 %-KI = [45,7; 82,1]) ein vollständiges TMA-Ansprechen. In der Studie C10-004 wurde ein vollständiges TMA-Ansprechen bei 20/38 weißen Patienten (52,6 %, 95 %-KI = [35,8; 69,0]) beobachtet. Somit erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab ein ähnlich hoher Anteil weißer Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit sonstigem ethnischem Hintergrund sind aufgrund der geringen Patientenzahlen limitiert.

Unter der Behandlung mit Ravulizumab wurde an Tag 183 zudem bei 4/15 asiatischen Patienten (26,7 %, 95 %-KI = [7,8; 55,1]) ein vollständiges TMA-Ansprechen festgestellt. Damit war in Übereinstimmung mit der Subgruppenanalyse nach geografischer Region der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen unter den asiatischen Patienten numerisch geringer als unter den weißen Patienten. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Subgruppe mit unbekannter Ethnizität bzw. in den Subgruppen „schwarz oder afroamerikanisch“ und „amerikanisch-indianisch oder alaskanischer Ureinwohner“ ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Subgruppen limitiert.

Tabelle 4-138: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Ethnizität

Ethnizität	**Nicht hispanisch oder Latino (N = 41)**		**Unbekannt (N = 12)**		**Hispanisch oder Latino (N = 3)**	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	20 (48,8)	32,9; 64,9	8 (66,7)	34,9; 90,1	2 (66,7)	9,4; 99,2

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-138 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Ethnizität dargestellt.

Es erreichten 20/41 Patienten (48,8 %, 95 %-KI = [32,9; 64,9]) der Subgruppe „nicht hispanisch oder Latino“ ein vollständiges TMA-Ansprechen. Bei den Patienten mit unbekannter Ethnizität wurde an Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung bei 8/12 Patienten (66,7 %, 95 %-KI = [34,9; 90,1]) ein vollständiges TMA-Ansprechen beobachtet. Der Subgruppe „hispanisch oder Latino“ gehörten lediglich 3 Patienten an, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert ist.

Subgruppenanalysen nach Nierentransplantationsstatus und Dialysestatus

Für den Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) weitere a priori geplante deskriptive Subgruppenanalysen nach Nierentransplantationsstatus bzw. Dialysestatus durchgeführt. In der Studie C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) waren diese deskriptiven Subgruppenanalysen ebenfalls a priori geplant, wobei im Nutzendossier erneut die Subgruppenanalysen zum modifizierten vollständigen TMA-Ansprechen herangezogen wurden. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wurden deskriptiv miteinander verglichen.

Tabelle 4-139: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Nierentransplantationsstatus

Nieren-transplan-tationsstatus	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab [a] C10-004			
	Kein Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 48)		Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 8)		Kein Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 32)		Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	28 (58,3)	43,2; 72,4	2 (25,0)	3,2; 65,1	19 (59,4)	40,6; 76,3	4 (44,4)	13,7; 78,8

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

Nieren-transplan-tationsstatus	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab [a] C10-004			
	Kein Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 48)		Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 8)		Kein Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 32)		Nierentransplantat vor Studienbeginn (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
a: Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt.								

In Tabelle 4-139 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) nach Nierentransplantationsstatus dargestellt. Ein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 28/48 Patienten (58,3 %, 95 %-KI = [43,2; 72,4]) ohne vorherige Nierentransplantation und 2/8 Patienten (25,0 %, 95 %-KI = [3,2; 65,1]) mit Nierentransplantation vor Studienbeginn. In der Studie C10-004 wurde an Tag 183 bei 19/32 Patienten (59,4 %, 95 %-KI = [40,6; 76,3]) ohne vorherige Nierentransplantation und bei 4/9 Patienten (44,4 %, 95 %-KI = [13,7; 78,8]) mit Nierentransplantation vor Studienbeginn ein vollständiges TMA-Ansprechen beobachtet. Damit erreichte von den Patienten ohne vorherige Nierentransplantation unter einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab ein ähnlich hoher Anteil ein vollständiges TMA-Ansprechen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Subgruppe der Patienten mit Nierentransplantation vor Studienbeginn ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Subgruppe limitiert.

Tabelle 4-140: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) nach Dialysestatus zur Baseline

Dialysestatus	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab [b] C10-004			
	Dialyse zur Baseline (N = 29)		Keine Dialyse zur Baseline (N = 27)		Dialyse zur Baseline (N = 24)		Keine Dialyse zur Baseline (N = 17)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	14 (48,3)	29,4; 67,5	16 (59,3)	38,8; 77,6	15 (62,5)	40,6; 81,2	8 (47,1)	23,0; 72,2
Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen								

Dialysestatus	Ravulizumab [a] ALXN1210-aHUS-311				Eculizumab [b] C10-004			
	Dialyse zur Baseline (N = 29)		Keine Dialyse zur Baseline (N = 27)		Dialyse zur Baseline (N = 24)		Keine Dialyse zur Baseline (N = 17)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**

(28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

a: Dialyse zur Baseline wurde definiert als Dialyse innerhalb von bis zu 5 Tagen vor Erhalt der ersten Studieninfusion.

b: Dialyse zur Baseline wurde definiert als Dialyse innerhalb von bis zu 7 Tagen vor und bis zu 14 Tagen nach Erhalt der ersten Studieninfusion. Patienten ohne Baseline-Werte oder ohne jegliche Post-Baseline-Werte wurden in der Analyse als Non-Responder behandelt.

In Tabelle 4-140 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Dialysestatus zur Baseline dargestellt. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 erreichten an Tag 183 14/29 Patienten (48,3 %, 95 %-KI = [29,4; 67,5]), die zur Baseline dialysepflichtig waren, und 16/27 Patienten (59,3 %, 95 %-KI = [38,8; 77,6]) ohne Dialyse zur Baseline ein vollständiges TMA-Ansprechen. In der Studie C10-004 wurde ein vollständiges TMA-Ansprechen bei 15/24 Patienten (62,5 %, 95 %-KI = [40,6; 81,2]) mit Dialysepflicht zur Baseline und bei 8/17 Patienten (47,1 %, 95 %-KI = [23,0; 72,2]) ohne Dialyse zur Baseline beobachtet. Damit wurde an Tag 183 der Therapie mit Ravulizumab bei einem ähnlich hohen Anteil an Patienten mit bzw. ohne Dialysepflicht zur Baseline ein vollständiges TMA-Ansprechen beobachtet wie unter der Behandlung mit Eculizumab.

Subgruppenanalyse nach Erfüllen der Kriterien einer TMA an Tag 1

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) wurde für den Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, eine weitere a priori geplante deskriptive Subgruppenanalyse nach Erfüllen der Kriterien einer TMA an Tag 1 (ja/nein) durchgeführt.

Tabelle 4-141: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Erfüllen der Kriterien einer TMA zur Baseline

Erfüllen der Kriterien einer TMA	Patient erfüllt TMA-Laborkriterien an Tag 1 [a] (N = 30)		Patient erfüllt TMA-Laborkriterien an Tag 1 nicht (N = 26)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	14 (46,7)	28,3; 65,7	16 (61,5)	40,6; 79,8

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

a: Ein Patient erfüllte alle vom Zentrallabor festgelegten Laborkriterien für TMA am Tag 1.

In Tabelle 4-141 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Erfüllen der Kriterien einer TMA an Tag 1 dargestellt. Ein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten 14/30 Patienten (46,7 %, 95 %-KI = [28,3; 65,7]), welche an Tag 1 den Laborkriterien für das Vorliegen einer TMA entsprachen, und 16/26 Patienten (61,5 %, 95 %-KI = [40,6; 79,8]), welche an Tag 1 nicht die Laborkriterien für das Vorliegen einer TMA erfüllten. Damit konnte in beiden Subgruppen unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem ähnlich hohen Anteil an Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen festgestellt werden.

Subgruppenanalyse nach Immunogenität

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) wurde für den Anteil der Patienten, die am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) ein vollständiges TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigten, eine weitere a priori geplante deskriptive Subgruppenanalyse nach Immunogenität (immer negativ auf ADA getestet bzw. jemals positiv auf ADA getestet) durchgeführt.

Tabelle 4-142: Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Immunogenität

Immunogenität	Immer negativ (N = 52)		Jemals positiv (N = 2)	
Statistik	**n (%)**	**95 %-KI**	**n (%)**	**95 %-KI**
Vollständiges TMA-Ansprechen	30 (57,7)	43,2; 71,3	0 (0,0)	0,0; 84,2

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen (28 Tagen) durchgeführt wurden und jeder Messung dazwischen, erfüllen.

Thrombozytenzahlen, welche bis zu 3 Tage nach Erhalt einer Bluttransfusion ermittelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Serumkreatininwerte, welche ermittelt wurden, während der Patient Dialyse erhielt, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für Patienten, die während der Baseline-Erhebung eine Dialyse erhielten, wurde die erste valide Serumkreatininkonzentration ≥ 6 Tage nach dem Ende der Dialyse als Baseline-Wert definiert. Für Patienten, die kontinuierlich dialysepflichtig waren, wurde der Baseline-Wert für Serumkreatinin nicht ermittelt.

95%-KI basieren auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-142 ist der Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Immunogenität dargestellt. Es erreichten 30/52 Patienten (57,7 %, 95 %-KI = [43,2; 71,3]), welche zu jedem Messzeitpunkt negativ auf ADA-Autoantiköper getestet wurden („immer negativ“), und 0/2 Patienten (0,0 %, 95 %-KI = [0,0; 84,2]), bei denen zu mindestens einem Messzeitpunkt ADA-Autoantikörper nachgewiesen wurden („jemals positiv“), ein vollständiges TMA-Ansprechen. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für die Subgruppe der jemals positiven Patienten aufgrund der geringen Patientenzahl limitiert.

4.3.2.3.3.7.2 Nierenfunktion

Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden post-hoc für die Merkmale Geschlecht (männlich/weiblich), Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) und geografische Region (Europa, Ostasien, Nordamerika) jeweils Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit Dialysepflicht, den Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline sowie für die beobachteten eGFR-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt und für die Veränderung der eGFR-Werte relativ zur Baseline durchgeführt. Dabei wurden die für die Gesamtpopulation der Studie durchgeführten Wirksamkeitsanalysen für jede Subgruppe wiederholt (176).

Dialysepflicht

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Tabelle 4-143: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Dialyse zur Baseline		Keine Dialyse zur Baseline		Alle Patienten	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
Baseline						
n/m	19/19	10/10	0/18	0/9	19/37	10/19
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	100,0 (82,4; 100,0)	100,0 (69,2; 100,0)	0,0 (0,0; 18,5)	0,0 (0,0; 33,6)	51,4 (34,4; 68,1)	52,6 (28,9; 75,6)
Tag 8						
n/m	14/19	8/9	2/18	0/9	16/37	8/18
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	73,7 (48,8; 90,9)	88,9 (51,8; 99,7)	11,1 (1,4; 34,7)	0,0 (0,0; 33,6)	43,2 (27,1; 60,5)	44,4 (21,5; 69,2)
Tag 15						
n/m	7/19	7/9	2/18	0/9	9/37	7/18
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	36,8 (16,3; 61,6)	77,8 (40,0; 97,2)	11,1 (1,4; 34,7)	0,0 (0,0; 33,6)	24,3 (11,8; 41,2)	38,9 (17,3; 64,3)
Tag 22						
n/m	8/19	7/9	3/18	0/9	11/37	7/18
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	42,1 (20,3; 66,5)	77,8 (40,0; 97,2)	16,7 (3,6; 41,4)	0,0 (0,0; 33,6)	29,7 (15,9; 47,0)	38,9 (17,3; 64,3)
Tag 29						

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Dialyse zur Baseline		Keine Dialyse zur Baseline		Alle Patienten	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
n/m	7/19	6/8	3/18	0/9	10/37	6/17
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	36,8 (16,3; 61,6)	75,0 (34,9; 96,8)	16,7 (3,6; 41,4)	0,0 (0,0; 33,6)	27,0 (13,8; 44,1)	35,3 (14,2; 61,7)
Tag 43						
n/m	5/18	6/8	4/18	1/9	9/36	7/17
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	27,8 (9,7; 53,5)	75,0 (34,9; 96,8)	22,2 (6,4, 47,6)	11,1 (0,3; 48,2)	25,0 (12,1, 42,2)	41,2 (18,4; 67,1)
Tag 57						
n/m	5/18	6/8	4/18	1/9	9/36	7/17
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	27,8 (9,7; 53,5)	75,0 (34,9; 96,8)	22,2 (6,4; 47,6)	11,1 (0,3; 48,2)	25,0 (12,1; 42,2)	41,2 (18,4; 67,1)
Tag 71						
n/m	4/18	6/8	4/18	1/9	8/36	7/17
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	22,2 (6,4; 47,6)	75,0 (34,9; 96,8)	22,2 (6,4; 47,6)	11,1 (0,3; 48,2)	22,2 (10,1; 39,2)	41,2 (18,4; 67,1)
Tag 85						
n/m	4/18	5/7	4/18	1/9	8/36	6/16
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	22,2 (6,4; 47,6)	71,4 (29,0; 96,3)	22,2 (6,4; 47,6)	11,1 (0,3; 48,2)	22,2 (10,1; 39,2)	37,5 (15,2; 64,6)
Tag 99						
n/m	4/18	5/7	3/17	2/9	7/35	7/16
Prozentualer Anteil	22,2	71,4	17,6	22,2	20,0	43,8

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Dialyse zur Baseline		Keine Dialyse zur Baseline		Alle Patienten	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
(95 %-KI)	(6,4; 47,6)	(29,0; 96,3)	(3,8; 43,4)	(2,8; 60,0)	(8,4; 36,9)	(19,8; 70,1)
Tag 113						
n/m	4/18	5/7	3/16	2/9	7/34	7/16
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	22,2 (6,4; 47,6)	71,4 (29,0; 96,3)	18,8 (4,0; 45,6)	22,2 (2,8; 60,0)	20,6 (8,7; 37,9)	43,8 (19,8; 70,1)
Tag 127						
n/m	4/18	5/7	2/16	2/9	6/34	7/16
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	22,2 (6,4; 47,6)	71,4 (29,0; 96,3)	12,5 (1,6; 38,3)	22,2 (2,8; 60,0)	17,6 (6,8; 34,5)	43,8 (19,8; 70,1)
Tag 141						
n/m	5/18	5/7	2/16	2/9	7/34	7/16
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	27,8 (9,7; 53,5)	71,4 (29,0; 96,3)	12,5 (1,6; 38,3)	22,2 (2,8; 60,0)	20,6 (8,7; 37,9)	43,8 (19,8; 70,1)
Tag 155						
n/m	3/18	5/7	2/16	2/9	5/34	7/16
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	16,7 (3,6; 41,4)	71,4 (29,0; 96,3)	12,5 (1,6; 38,3)	22,2 (2,8; 60,0)	14,7 (5,0; 31,1)	43,8 (19,8; 70,1)
Tag 169						
n/m	3/18	5/7	2/16	2/9	5/34	7/16
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	16,7 (3,6; 41,4)	71,4 (29,0; 96,3)	12,5 (1,6; 38,3)	22,2 (2,8; 60,0)	14,7 (5,0; 31,1)	43,8 (19,8; 70,1)
Tag 183						

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Dialyse zur Baseline		Keine Dialyse zur Baseline		Alle Patienten	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
n/m	3/17	5/7	2/16	2/9	5/33	7/16
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	17,6 (3,8; 43,4)	71,4 (29,0; 96,3)	12,5 (1,6; 38,3)	22,2 (2,8; 60,0)	15,2 (5,1; 31,9)	43,8 (19,8; 70,1)
Tag 239						
n/m	3/9	4/5	2/12	2/7	5/21	6/12
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	33,3 (7,5; 70,1)	80,0 (28,4; 99,5)	16,7 (2,1; 48,4)	28,6 (3,7; 71,0)	23,8 (8,2; 47,2)	50,0 (21,1; 78,9)
Tag 295						
n/m	3/9	3/4	2/7	2/6	5/16	5/10
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	33,3 (7,5; 70,1)	75,0 (19,4; 99,4)	28,6 (3,7; 71,0)	33,3 (4,3; 77,7)	31,3 (11,0; 58,7)	50,0 (18,7; 81,3)
Tag 351						
n/m	2/6	3/4	0/5	2/5	2/11	5/9
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	33,3 (4,3; 77,7)	75,0 (19,4; 99,4)	0,0 (0,0; 52,2)	40,0 (5,3; 85,3)	18,2 (2,3; 51,8)	55,6 (21,2; 86,3)
Tag 407						
n/m	1/3	2/3	0/5	2/4	1/8	4/7
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	33,3 (0,8; 90,6)	66,7 (9,4; 99,2)	0,0 (0,0; 52,2)	50,0 (6,8; 93,2)	12,5 (0,3; 52,7)	57,1 (18,4; 90,1)
Tag 463						
n/m	1/2	2/3	0/4	2/2	1/6	4/5
Prozentualer Anteil	50,0	66,7	0,0	100,0	16,7	80,0

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Dialyse zur Baseline		Keine Dialyse zur Baseline		Alle Patienten	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
(95 %-KI)	(1,3; 98,7)	(9,4; 99,2)	(0,0; 60,2)	(15,8; 100,0)	(0,4; 64,1)	(28,4; 99,5)
Tag 519						
n/m	1/1	1/2	0/2	2/2	1/3	3/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	100,0 (2,5; 100,0)	50,0 (1,3; 98,7)	0,0 (0,0; 84,2)	100,0 (15,8; 100,0)	33,3 (0,8; 90,6)	75,0 (19,4; 99,4)

Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als Responder, d. h. als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

Das 95 % -KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.

In Tabelle 4-143 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht dargestellt. Zur Baseline benötigten 19/37 Patientinnen (51,4 %, 95 %-KI = [34,4; 68,1]) und 10/19 Patienten (52,6 %, 95 %-KI = [28,9; 75,6]) eine Dialyse. Der Anteil der Patienten mit Dialysepflicht reduzierte sich während der initialen Evaluationsperiode sukzessive. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatten insgesamt nur noch 5/33 Patientinnen (15,2 %, 95 %-KI = [5,1; 31,9]) und 7/16 Patienten (43,8 %, 95 %-KI = [19,8; 70,1]) eine Dialysepflicht.

Von den Patienten, welche zur Baseline Dialyse erhielten, behielten an Tag 183 nur 3/17 Patientinnen (17,6 %, 95 %-KI = [3,8; 43,4]) und 5/7 Patienten (71,4 %, 95 %-KI = [29,0; 96,3]) ihren dialysepflichtigen Status bei. Da an Tag 183 dieser Analyse in der Subgruppe der Männer jedoch nur 7 Patienten untersucht wurden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert. Bei den Studienteilnehmern, die zur Baseline keine Dialyse erhalten hatten, benötigten an Tag 183 nur 2/16 Patientinnen (12,5 %, 95 %-KI = [1,6; 38,3]) und 2/9 Patienten (22,2 %, 95 %-KI = [2,8; 60,0]) eine Dialyse. Damit war insgesamt bei beiden Geschlechtern eine Reduktion bzw. ein Verhindern der Dialysepflicht zu beobachten.

Subgruppenanalyse nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Tabelle 4-144: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Baseline									
n/m	14/14	8/8	7/7	0/20	0/7	–	14/34	8/15	7/7
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	100,0 (76,8; 100,0)	100,0 (63,1; 100,0)	100,0 (59,0; 100,0)	0,0 (0,0; 16,8)	0,0 (0,0; 41,0)	–	41,2 (24,6; 59,3)	53,3 (26,6; 78,7)	100,0 (59,0; 100,0)
Tag 8									
n/m	12/14	5/8	5/6	1/20	1/7	–	13/34	6/15	5/6
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	85,7 (57,2; 98,2)	62,5 (24,5; 91,5)	83,3 (35,9; 99,6)	5,0 (0,1; 24,9)	14,3 (0,4; 57,9)	–	38,2 (22,2; 56,4)	40,0 (16,3; 67,7)	83,3 (35,9; 99,6)
Tag 15									
n/m	5/14	5/8	4/6	1/20	1/7	–	6/34	6/15	4/6
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	35,7 (12,8; 64,9)	62,5 (24,5; 91,5)	66,7 (22,3; 95,7)	5,0 (0,1; 24,9)	14,3 (0,4; 57,9)	–	17,6 (6,8; 34,5)	40,0 (16,3; 67,7)	66,7 (22,3; 95,7)
Tag 22									
n/m	5/14	6/8	4/6	2/20	1/7	–	7/34	7/15	4/6
Prozentualer Anteil	35,7 (12,8; 64,9)	75,0 (34,9; 96,8)	66,7 (22,3; 95,7)	10,0 (1,2; 31,7)	14,3 (0,4; 57,9)	–	20,6 (8,7; 37,9)	46,7 (21,3; 73,4)	66,7 (22,3; 95,7)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
(95 %-KI)									
Tag 29									
n/m	4/14	6/8	3/5	2/20	1/7	–	6/34	7/15	3/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	28,6 (8,4; 58,1)	75,0 (34,9; 96,8)	60,0 (14,7; 94,7)	10,0 (1,2; 31,7)	14,3 (0,4; 57,9)	–	17,6 (6,8; 34,5)	46,7 (21,3; 73,4)	60,0 (14,7; 94,7)
Tag 43									
n/m	4/14	5/8	2/4	3/20	2/7	–	7/34	7/15	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	28,6 (8,4; 58,1)	62,5 (24,5; 91,5)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	28,6 (3,7; 71,0)	–	20,6 (8,7; 37,9)	46,7 (21,3; 73,4)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 57									
n/m	4/14	5/8	2/4	3/20	2/7	–	7/34	7/15	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	28,6 (8,4; 58,1)	62,5 (24,5; 91,5)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	28,6 (3,7; 71,0)	–	20,6 (8,7; 37,9)	46,7 (21,3; 73,4)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 71									
n/m	3/14	5/8	2/4	3/20	2/7	–	6/34	7/15	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	21,4 (4,7; 50,8)	62,5 (24,5; 91,5)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	28,6 (3,7; 71,0)	–	17,6 (6,8; 34,5)	46,7 (21,3; 73,4)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 85									
n/m	3/14	4/7	2/4	3/20	2/7	–	6/34	6/14	2/4

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	21,4 (4,7; 50,8)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	28,6 (3,7; 71,0)	–	17,6 (6,8; 34,5)	42,9 (17,7; 71,1)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 99									
n/m	3/14	4/7	2/4	4/20	1/6	–	7/34	5/13	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	21,4 (4,7; 50,8)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	20,0 (5,7; 43,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–	20,6 (8,7; 37,9)	38,5 (13,9; 68,4)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 113									
n/m	3/14	4/7	2/4	4/20	1/5	–	7/34	5/12	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	21,4 (4,7; 50,8)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	20,0 (5,7; 43,7)	20,0 (0,5; 71,6)	–	20,6 (8,7; 37,9)	41,7 (15,2; 72,3)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 127									
n/m	3/14	4/7	2/4	3/20	1/5	–	6/34	5/12	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	21,4 (4,7; 50,8)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	20,0 (0,5; 71,6)	–	17,6 (6,8; 34,5)	41,7 (15,2; 72,3)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 141									
n/m	4/14	4/7	2/4	3/20	1/5	–	7/34	5/12	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	28,6 (8,4; 58,1)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	20,0 (0,5; 71,6)	–	20,6 (8,7; 37,9)	41,7 (15,2; 72,3)	50,0 (6,8; 93,2)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Tag 155									
n/m	2/14	4/7	2/4	3/20	1/5	–	5/34	5/12	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	14,3 (1,8; 42,8)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	20,0 (0,5; 71,6)	–	14,7 (5,0; 31,1)	41,7 (15,2; 72,3)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 169									
n/m	2/14	4/7	2/4	3/20	1/5	–	5/34	5/12	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	14,3 (1,8; 42,8)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	20,0 (0,5; 71,6)	–	14,7 (5,0; 31,1)	41,7 (15,2; 72,3)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 183									
n/m	2/13	4/7	2/4	3/20	1/5	–	5/33	5/12	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	15,4 (1,9; 45,4)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (6,8; 93,2)	15,0 (3,2; 37,9)	20,0 (0,5; 71,6)	–	15,2 (5,1; 31,9)	41,7 (15,2; 72,3)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 239									
n/m	2/7	3/4	2/3	3/16	1/3	–	5/23	4/7	2/3
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	28,6 (3,7; 71,0)	75,0 (19,4; 99,4)	66,7 (9,4; 99,2)	18,8 (4,0; 45,6)	33,3 (0,8; 90,6)	–	21,7 (7,5; 43,7)	57,1 (18,4; 90,1)	66,7 (9,4; 99,2)
Tag 295									
n/m	2/7	3/4	1/2	3/10	1/3	–	5/17	4/7	1/2

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	28,6 (3,7; 71,0)	75,0 (19,4; 99,4)	50,0 (1,3; 98,7)	30,0 (6,7; 65,2)	33,3 (0,8; 90,6)	–	29,4 (10,3; 56,0)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (1,3; 98,7)
Tag 351									
n/m	2/6	3/4	–	2/9	0/1	–	4/15	3/5	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	33,3 (4,3; 77,7)	75,0 (19,4; 99,4)	–	22,2 (2,8; 60,0)	0,0 (0,0; 97,5)	–	26,7 (7,8; 55,1)	60,0 (14,7; 94,7)	–
Tag 407									
n/m	1/3	2/3	–	2/8	0/1	–	3/11	2/4	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	33,3 (0,8; 90,6)	66,7 (9,4; 99,2)	–	25,0 (3,2; 65,1)	0,0 (0,0; 97,5)	–	27,3 (6,0; 61,0)	50,0 (6,8; 93,2)	–
Tag 463									
n/m	1/2	2/3	–	2/6	–	–	3/8	2/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (1,3; 98,7)	66,7 (9,4; 99,2)	–	33,3 (4,3; 77,7)	–	–	37,5 (8,5; 75,5)	66,7 (9,4; 99,2)	–
Tag 519									
n/m	1/1	1/2	–	2/4	–	–	3/5	1/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	100,0 (2,5; 100,0)	50,0 (1,3; 98,7)	–	50,0 (6,8; 93,2)	–	–	60,0 (14,7; 94,7)	50,0 (1,3; 98,7)	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als Responder, d. h. als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte. Das 95 % -KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.									

In Tabelle 4-144 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt. Zur Baseline benötigten 14/34 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (41,2 %, 95 %-KI = [24,6; 59,3]), 8/15 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (53,3 %, 95 %-KI = [26,6; 78,7]) und 7/7 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (100,0 %, 95 %-KI = [59,0; 100,0]) eine Dialyse. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode reduzierte sich der Anteil der Patienten mit Dialysepflicht sukzessive. An Tag 183 hatten insgesamt nur noch 5/33 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (15,2 %, 95 %-KI = [5,1; 31,9]), 5/12 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (41,7 %, 95 %-KI = [15,2; 72,3]) und 2/4 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (50,0 %, 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine Dialysepflicht. Da an Tag 183 in der Subgruppe der ≥ 65-jährigen Patienten insgesamt nur 4 Patienten untersucht wurden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert.

Unter den Studienteilnehmern, die zur Baseline Dialyse erhielten, behielten an Tag 183 nur 2/13 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (15,4 %, 95 %-KI = [1,9; 45,4]), 4/7 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (57,1 %, 95 %-KI = [18,4; 90,1]) und 2/4 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (50,0 %, 95 %-KI = [6,8; 93,2]) ihren dialysepflichtigen Status bei. Bei den Studienteilnehmern, welche zur Baseline keine Dialyse erhalten hatten, benötigten an Tag 183 3/20 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (15,0 %, 95 %-KI = [3,2; 37,9]) und 1/5 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (20,0 %, 95 %-KI = [0,5; 71,6]) eine Dialyse.

Wie schon anhand eines numerisch höheren Anteils an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen beobachtet, zeigte sich in der Subgruppe der 18- bis < 45-Jährigen der Studie ALXN1210-aHUS-311 in der initialen Evaluationsperiode sowie in der Extensionsperiode ein numerisch geringerer Anteil an Patienten mit Dialysepflicht als bei Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren. Hinsichtlich des Anteils an Patienten, welche zur Baseline dialysefrei waren, aber im Studienverlauf dialysepflichtig wurden, zeigte sich deskriptiv dagegen kein Unterschied zwischen den Altersgruppen der 18- bis < 45-jährigen bzw. der 45- bis < 65-jährigen Patienten. Wie bereits oben beschrieben, besaßen ältere Patienten zu Studienbeginn möglicherweise bereits Nierenschädigungen aufgrund von vorherigen unerkannten aHUS-Episoden bzw. aufgrund von vor der Verfügbarkeit von Eculizumab aufgetretenen aHUS-Episoden, die zu dieser Zeit nur supportiv behandelt werden konnten. Zudem können die Unterschiede zwischen den Altersgruppen auf eine generell niedrigere regenerative Kapazität der Nieren von älteren Patienten zurückzuführen zu sein und stehen somit nicht in Verbindung mit einer unterschiedlichen Wirksamkeit der Behandlung mit Ravulizumab.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline)

Tabelle 4-145: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Dialyse zur Baseline						Keine Dialyse zur Baseline						Alle Patienten					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Baseline																		
n/m	–	–	–	–	–	29/29	–	0/3	0/1	0/2	0/9	0/11	–	0/3	0/1	0/2	0/9	29/40
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	100,0 (88,1; 100,0)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 33,6)	0,0 (0,0; 28,5)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 33,6)	72,5 (56,1; 85,4)
Tag 8																		
n/m	–	–	–	–	–	22/28	–	0/3	0/1	0/2	0/9	2/11	–	0/3	0/1	0/2	0/9	24/39
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	78,6 (59,0; 91,7)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 33,6)	182 (2,3; 51,8)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 33,6)	61,5 (44,6; 76,6)
Tag 15																		
n/m	–	–	–	–	–	14/28	–	0/3	0/1	0/2	0/9	2/11	–	0/3	0/1	0/2	0/9	16/39
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	50,0 (30,6; 69,4)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 33,6)	18,2 (2,3; 51,8)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 33,6)	41,0 (25,6; 57,9)
Tag 22																		
n/m	–	–	–	–	–	15/28	–	0/3	0/1	0/2	1/9	2/11	–	0/3	0/1	0/2	1/9	17/39
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	53,6 (33,9; 72,5)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	18,2 (2,3; 51,8)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	43,6 (27,8; 60,4)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Dialyse zur Baseline						Keine Dialyse zur Baseline						Alle Patienten					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Tag 29																		
n/m	–	–	–	–	–	13/27	–	0/3	0/1	0/2	1/9	2/11	–	0/3	0/1	0/2	1/9	15/38
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	48,1 (28,7; 68,1)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	18,2 (2,3; 51,8)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	39,5 (24,0; 56,6)
Tag 43																		
n/m	–	–	–	–	–	11/26	–	0/3	0/1	0/2	1/9	4/11	–	0/3	0/1	0/2	1/9	15/37
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	42,3 (23,4; 63,1)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	36,4 (10,9; 69,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	40,5 (24,8; 57,9)
Tag 57																		
n/m	–	–	–	–	–	11/26	–	0/3	0/1	0/2	1/9	4/11	–	0/3	0/1	0/2	1/9	15/37
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	42,3 (23,4; 63,1)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	36,4 (10,9; 69,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	40,5 (24,8; 57,9)
Tag 71																		
n/m	–	–	–	–	–	10/26	–	0/3	0/1	0/2	1/9	4/11	–	0/3	0/1	0/2	1/9	14/37
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	38,5 (20,2; 59,4)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	36,4 (10,9; 69,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	37,8 (22,5; 55,2)
Tag 85																		
n/m	–	–	–	–	–	9/25	–	0/3	0/1	0/2	1/9	4/11	–	0/3	0/1	0/2	1/9	13/36
Prozentualer	–	–	–	–	–	36,0 (18,0;	–	0,0 (0,0;	0,0 (0,0;	0,0 (0,0;	11,1 (0,3;	36,4 (10,9;	–	0,0 (0,0;	0,0 (0,0;	0,0 (0,0;	11,1 (0,3;	36,1 (20,8;

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Dialyse zur Baseline						Keine Dialyse zur Baseline						Alle Patienten					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Anteil (95 %-KI)						57,5)		70,8)	97,5)	84,2)	48,2)	69,2)		70,8)	97,5)	84,2)	48,2)	53,8)
Tag 99																		
n/m	–	–	–	–	–	9/25	–	0/3	0/1	0/2	1/9	4/10	–	0/3	0/1	0/2	1/9	13/35
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	36,0 (18,0; 57,5)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	40,0 (12,2; 73,8)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	11,1 (0,3; 48,2)	37,1 (21,5; 55,1)
Tag 113																		
n/m	–	–	–	–	–	9/25	–	0/3	0/1	0/2	1/8	4/10	–	0/3	0/1	0/2	1/8	13/35
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	36,0 (18,0; 57,5)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	40,0 (12,2; 73,8)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	37,1 (21,5; 55,1)
Tag 127																		
n/m	–	–	–	–	–	9/25	–	0/3	0/1	0/2	1/8	3/10	–	0/3	0/1	0/2	1/8	12/35
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	36,0 (18,0; 57,5)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	30,0 (6,7; 65,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	34,3 (19,1; 52,2)
Tag 141																		
n/m	–	–	–	–	–	10/25	–	0/3	0/1	0/2	1/8	3/10	–	0/3	0/1	0/2	1/8	13/35
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	40,0 (21,1; 61,3)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	30,0 (6,7; 65,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	37,1 (21,5; 55,1)
Tag 155																		

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Dialyse zur Baseline						Keine Dialyse zur Baseline						Alle Patienten					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
n/m	–	–	–	–	–	8/25	–	0/3	0/1	0/2	1/8	3/10	–	0/3	0/1	0/2	1/8	11/35
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	32,0 (14,9; 53,5)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	30,0 (6,7; 65,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	31,4 (16,9; 49,3)
Tag 169																		
n/m	–	–	–	–	–	8/25	–	0/3	0/1	0/2	1/8	3/10	–	0/3	0/1	0/2	1/8	11/35
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	32,0 (14,9; 53,5)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	30,0 (6,7; 65,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	31,4 (16,9; 49,3)
Tag 183																		
n/m	–	–	–	–	–	8/24	–	0/3	0/1	0/2	1/8	3/10	–	0/3	0/1	0/2	1/8	11/34
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	33,3 (15,6; 55,3)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	30,0 (6,7; 65,2)	–	0,0 (0,0; 70,8)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	12,5 (0,3; 52,7)	32,4 (17,4; 50,5)
Tag 239																		
n/m	–	–	–	–	–	7/14	–	0/2	0/1	0/2	1/6	3/7	–	0/2	0/1	0/2	1/6	10/21
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	50,0 (23,0; 77,0)	–	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	16,7 (0,4; 64,1)	42,9 (9,9; 81,6)	–	0,0 (0,0; 84,2)	0,0 (0,0; 97,5)	0,0 (0,0; 84,2)	16,7 (0,4; 64,1)	47,6 (25,7; 70,2)
Tag 295																		
n/m	–	–	–	–	–	6/13	–	0/2	–	–	1/4	3/6	–	0/2	–	–	1/4	9/19
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	46,2 (19,2; 74,9)	–	0,0 (0,0; 84,2)	–	–	25,0 (0,6; 80,6)	50,0 (11,8; 88,2)	–	0,0 (0,0; 84,2)	–	–	25,0 (0,6; 80,6)	47,4 (24,4; 71,1)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Dialyse zur Baseline						Keine Dialyse zur Baseline						Alle Patienten					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Tag 351																		
n/m	–	–	–	–	–	5/10	–	0/2	–	–	0/2	2/5	–	0/2	–	–	0/2	7/15
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	50,0 (18,7; 81,3)	–	0,0 (0,0; 84,2)	–	–	0,0 (0,0; 84,2)	40,0 (5,3; 85,3)	–	0,0 (0,0; 84,2)	–	–	0,0 (0,0; 84,2)	46,7 (21,3; 73,4)
Tag 407																		
n/m	–	–	–	–	–	3/6	–	0/2	–	–	0/1	2/5	–	0/2	–	–	0/1	5/11
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	50,0 (11,8; 88,2)	–	0,0 (0,0; 84,2)	–	–	0,0 (0,0; 97,5)	40,0 (5,3; 85,3)	–	0,0 (0,0; 84,2)	–	–	0,0 (0,0; 97,5)	45,5 (16,7; 76,6)
Tag 463																		
n/m	–	–	–	–	–	3/5	–	0/1	–	–	0/1	2/3	–	0/1	–	–	0/1	5/8
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	60,0 (14,7; 94,7)	–	0,0 (0,0; 97,5)	–	–	0,0 (0,0; 97,5)	66,7 (9,4; 99,2)	–	0,0 (0,0; 97,5)	–	–	0,0 (0,0; 97,5)	62,5 (24,5; 91,5)
Tag 519																		
n/m	–	–	–	–	–	2/3	–	–	–	–	–	2/3	–	–	–	–	–	4/6
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	66,7 (9,4; 99,2)	–	–	–	–	–	66,7 (9,4; 99,2)	–	–	–	–	–	66,7 (22,3; 95,7)

Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als Responder, d. h. als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

Das 95 %-KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.

In Tabelle 4-145 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline dargestellt. In der größten Subgruppe der Patienten, welche zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen aufwiesen, waren zur Baseline 29/40 Patienten (72,5 %, 95 %-KI = [56,1; 85,4]) dialysepflichtig. An Tag 183 benötigten insgesamt nur noch 11/34 dieser Patienten (32,4 %, 95 %-KI = [17,4; 50,5]) eine Dialyse. Auch innerhalb der Extensionsperiode blieb dieser niedrige Anteil an dialysepflichtigen Patienten stabil. Von den Studienteilnehmern mit CKD-Stadium 5 zur Baseline, welche außerdem zur Baseline Dialyse erhielten, behielten an Tag 183 nur 8/24 Patienten (33,3 %, 95 %-KI = [15,6; 55,3]) ihren dialysepflichtigen Status bei. Bei den Studienteilnehmern dieser Subgruppe, welche zur Baseline dagegen keine Dialyse erhalten hatten, benötigten an Tag 183 3/10 Patienten (30,0 %, 95 %-KI = [6,7; 65,2]) eine Dialyse.

Von den Patienten, die zur Baseline eine eGFR entsprechend der CKD-Stadien 2, 3a oder 3b aufwiesen, wurde während der gesamten Studiendauer kein Patient dialysepflichtig. Von den Patienten mit CKD-Stadium 4 zur Baseline benötigte zur Baseline kein Patient (0/9 Patienten, 0,0 %, 95 %-KI = [0,0; 33,6]) Dialyse. An Tag 183 hatte 1/8 dieser Patienten (12,5 %, 95 %-KI = [0,3; 52,7]) eine Dialysepflicht. Dabei ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten in den Subgruppen mit einer den CKD-Stadien 2, 3a, 3b oder 4 entsprechenden eGFR zur Baseline jeweils < 10 war und damit die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppen limitiert ist. Damit konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei Patienten, die zur Baseline eine den CKD-Stadien 2, 3a, 3b oder 4 entsprechende eGFR aufwiesen, bei fast allen Patienten eine Dialysepflicht verhindert werden. Bei den Patienten, die zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit bereits ein schweres akutes Nierenversagen aufwiesen, war eine deutliche Reduktion der Dialysepflicht zu beobachten.

Subgruppenanalyse nach geografischer Region

Tabelle 4-146: Anteil der Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
Baseline									
n/m	20/20	5/5	4/4	0/14	0/11	0/2	20/34	5/16	4/6
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	100,0 (83,2; 100,0)	100,0 (47,8; 100,0)	100,0 (39,8; 100,0)	0,0 (0,0; 23,2)	0,0 (0,0; 28,5)	0,0 (0,0; 84,2)	58,8 (40,7; 75,4)	31,3 (11,0; 58,7)	66,7 (22,3; 95,7)
Tag 8									
n/m	15/20	5/5	2/3	1/14	1/11	0/2	16/34	6/16	2/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	75,0 (50,9; 91,3)	100,0 (47,8; 100,0)	66,7 (9,4; 99,2)	7,1 (0,2; 33,9)	9,1 (0,2; 41,3)	0,0 (0,0; 84,2)	47,1 (29,8; 64,9)	37,5 (15,2; 64,6)	40,0 (5,3; 85,3)
Tag 15									
n/m	10/20	4/5	0/3	1/14	1/11	0/2	11/34	5/16	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (27,2; 72,8)	80,0 (28,4; 99,5)	0,0 (0,0; 70,8)	7,1 (0,2; 33,9)	9,1 (0,2; 41,3)	0,0 (0,0; 84,2)	32,4 (17,4; 50,5)	31,3 (11,0; 58,7)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 22									
n/m	10/20	4/5	1/3	1/14	2/11	0/2	11/34	6/16	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (27,2; 72,8)	80,0 (28,4; 99,5)	33,3 (0,8; 90,6)	7,1 (0,2; 33,9)	18,2 (2,3; 51,8)	0,0 (0,0; 84,2)	32,4 (17,4; 50,5)	37,5 (15,2; 64,6)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 29									
n/m	9/20	3/4	1/3	1/14	2/11	0/2	10/34	5/15	1/5

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	45,0 (23,1; 68,5)	75,0 (19,4; 99,4)	33,3 (0,8; 90,6)	7,1 (0,2; 33,9)	18,2 (2,3; 51,8)	0,0 (0,0; 84,2)	29,4 (15,1; 47,5)	33,3 (11,8; 61,6)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 43									
n/m	8/20	2/3	1/3	1/14	4/11	0/2	9/34	6/14	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	40,0 (19,1; 63,9)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	7,1 (0,2; 33,9)	36,4 (10,9; 69,2)	0,0 (0,0; 84,2)	26,5 (12,9; 44,4)	42,9 (17,7; 71,1)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 57									
n/m	8/20	2/3	1/3	1/14	4/11	0/2	9/34	6/14	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	40,0 (19,1; 63,9)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	7,1 (0,2; 33,9)	36,4 (10,9; 69,2)	0,0 (0,0; 84,2)	26,5 (12,9; 44,4)	42,9 (17,7; 71,1)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 71									
n/m	7/20	2/3	1/3	1/14	4/11	0/2	8/34	6/14	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	35,0 (15,4; 59,2)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	7,1 (0,2; 33,9)	36,4 (10,9; 69,2)	0,0 (0,0; 84,2)	23,5 (10,7; 41,2)	42,9 (17,7; 71,1)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 85									
n/m	6/19	2/3	1/3	1/14	4/11	0/2	7/33	6/14	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	31,6 (12,6; 56,6)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	7,1 (0,2; 33,9)	36,4 (10,9; 69,2)	0,0 (0,0; 84,2)	21,2 (9,0; 38,9)	42,9 (17,7; 71,1)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 99									
n/m	6/19	2/3	1/3	1/14	4/10	0/2	7/33	6/13	1/5
Prozentualer Anteil	31,6	66,7	33,3	7,1	40,0	0,0	21,2	46,2	20,0

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
(95 %-KI)	(12,6; 56,6)	(9,4; 99,2)	(0,8; 90,6)	(0,2; 33,9)	(12,2; 73,8)	(0,0; 84,2)	(9,0; 38,9)	(19,2; 74,9)	(0,5; 71,6)
Tag 113									
n/m	6/19	2/3	1/3	1/14	4/9	0/2	7/33	6/12	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	31,6 (12,6; 56,6)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	7,1 (0,2; 33,9)	44,4 (13,7; 78,8)	0,0 (0,0; 84,2)	21,2 (9,0; 38,9)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 127									
n/m	6/19	2/3	1/3	0/14	4/9	0/2	6/33	6/12	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	31,6 (12,6; 56,6)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	0,0 (0,0; 23,2)	44,4 (13,7; 78,8)	0,0 (0,0; 84,2)	18,2 (7,0; 35,5)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 141									
n/m	7/19	2/3	1/3	0/14	4/9	0/2	7/33	6/12	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	36,8 (16,3; 61,6)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	0,0 (0,0; 23,2)	44,4 (13,7; 78,8)	0,0 (0,0; 84,2)	21,2 (9,0; 38,9)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 155									
n/m	5/19	2/3	1/3	0/14	4/9	0/2	5/33	6/12	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	26,3 (9,1; 51,2)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	0,0 (0,0; 23,2)	44,4 (13,7; 78,8)	0,0 (0,0; 84,2)	15,2 (5,1; 31,9)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 169									
n/m	5/19	2/3	1/3	0/14	4/9	0/2	5/33	6/12	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	26,3 (9,1; 51,2)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	0,0 (0,0; 23,2)	44,4 (13,7; 78,8)	0,0 (0,0; 84,2)	15,2 (5,1; 31,9)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
Tag 183									
n/m	5/18	2/3	1/3	0/14	4/9	0/2	5/32	6/12	1/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	27,8 (9,7; 53,5)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)	0,0 (0,0; 23,2)	44,4 (13,7; 78,8)	0,0 (0,0; 84,2)	15,6 (5,3; 32,8)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)
Tag 239									
n/m	4/9	2/2	1/3	0/10	4/8	0/1	4/19	6/10	1/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	44,4 (13,7; 78,8)	100,0 (15,8; 100,0)	33,3 (0,8; 90,6)	0,0 (0,0; 30,8)	50,0 (15,7; 84,3)	0,0 (0,0; 97,5)	21,1 (6,1; 45,6)	60,0 (26,2; 87,8)	25,0 (0,6; 80,6)
Tag 295									
n/m	4/9	1/1	1/3	0/5	4/8	–	4/14	5/9	1/3
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	44,4 (13,7; 78,8)	100,0 (2,5; 100,0)	33,3 (0,8; 90,6)	0,0 (0,0; 52,2)	50,0 (15,7; 84,3)	–	28,6 (8,4; 58,1)	55,6 (21,2; 86,3)	33,3 (0,8; 90,6)
Tag 351									
n/m	4/8	–	1/2	0/4	2/6	–	4/12	2/6	1/2
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (15,7; 84,3)	–	50,0 (1,3; 98,7)	0,0 (0,0; 60,2)	33,3 (4,3; 77,7)	–	33,3 (9,9; 65,1)	33,3 (4,3; 77,7)	50,0 (1,3; 98,7)
Tag 407									
n/m	2/4	–	1/2	0/4	2/5	–	2/8	2/5	1/2
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (6,8; 93,2)	–	50,0 (1,3; 98,7)	0,0 (0,0; 60,2)	40,0 (5,3; 85,3)	–	25,0 (3,2; 65,1)	40,0 (5,3; 85,3)	50,0 (1,3; 98,7)
Tag 463									

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Dialyse zur Baseline			Keine Dialyse zur Baseline			Alle Patienten		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
n/m	2/3	–	1/2	0/3	2/3	–	2/6	2/3	1/2
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	66,7 (9,4; 99,2)	–	50,0 (1,3; 98,7)	0,0 (0,0; 70,8)	66,7 (9,4; 99,2)	–	33,3 (4,3; 77,7)	66,7 (9,4; 99,2)	50,0 (1,3; 98,7)
Tag 519									
n/m	1/2	–	1/1	0/2	2/2	–	1/4	2/2	1/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (1,3; 98,7)	–	100,0 (2,5; 100,0)	0,0 (0,0; 84,2)	100,0 (15,8; 100,0)	–	25,0 (0,6; 80,6)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)

Ein Patient wurde zu einem bestimmten Post-Baseline-Zeitpunkt als Responder, d. h. als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

Das 95 %-KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.

In Tabelle 4-146 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Dialysepflicht im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region dargestellt. Zur Baseline benötigten 20/34 europäische Patienten (58,8 %, 95 %-KI = [40,7; 75,4]), 5/16 ostasiatische Patienten (31,3 %, 95 %-KI = [11,0; 58,7]) und 4/6 Patienten aus Nordamerika (66,7 %, 95 %-KI = [22,3; 95,7]) eine Dialyse. Während der initialen Evaluationsperiode reduzierte sich der Anteil der Patienten mit Dialysepflicht in allen Regionen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) waren insgesamt nur noch 5/32 europäische Patienten (15,6 %, 95 %-KI = [5,3; 32,8]), 6/12 ostasiatische Patienten (50,0 %, 95 %-KI = [21,1; 78,9]) und 1/5 Patienten aus Nordamerika (20,0 %, 95 %-KI = [0,5; 71,6]) dialysepflichtig. Da in der Region Nordamerika zur Baseline nur 6 Patienten behandelt wurden und an Tag 183 nur die Daten von 5 Patienten vorlagen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert.

Unter den Studienteilnehmern, welche bereits zur Baseline Dialyse erhielten, behielten an Tag 183 nur 5/18 europäische Patienten (27,8 %, 95 %-KI = [9,7; 53,5]) und 2/3 ostasiatische Patienten (66,7 %, 95 %-KI = [9,4; 99,2]) ihren dialysepflichtigen Status bei. Bei den Patienten, die zur Baseline keine Dialyse erhielten, war an Tag 183 in Europa keiner dieser Patienten (0/14 Patienten, 0,0 %, 95 %-KI = [0,0; 23,2]) dialysepflichtig geworden, jedoch benötigten 4/9 Patienten aus Ostasien (44,4 %, 95 %-KI = [13,7; 78,8]) eine Dialyse. In der Subgruppe der Patienten aus Europa wurde somit unter Behandlung mit Ravulizumab eine Reduktion bzw. ein Verhindern der Dialysepflicht beobachtet. Bei den Patienten aus Ostasien zeigte sich dagegen trotz Behandlung mit Ravulizumab numerisch ein gestiegener Anteil an dialysepflichtigen Patienten. Wie bereits oben beschrieben, sind diese Unterschiede zwischen den Regionen auf generelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung und dem Management von aHUS zurückzuführen und stehen damit nicht in Verbindung mit Unterschieden in der Wirksamkeit von Ravulizumab. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach geografischer Region weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit von Ravulizumab anhand der Ergebnisse der Analysen für die gesamte Studienpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 möglicherweise unterschätzt wird und für den deutschen Versorgungskontext als besser einzuschätzen ist.

Veränderung des CKD-Stadiums

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Tabelle 4-147: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Verbessert [a]		Unverändert		Verschlechtert [b]	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
Tag 8						
n/m	8/36	3/18	26/36	15/18	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	22,2 (10,1; 39,2)	16,7 (3,6; 41,4)	72,2 (54,8; 85,8)	83,3 (58,6; 96,4)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 15						
n/m	13/35	8/18	20/35	10/18	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	37,1 (21,5; 55,1)	44,4 (21,5; 69,2)	57,1 (39,4; 73,7)	55,6 (30,8; 78,5)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 22						
n/m	17/35	6/18	16/35	12/18	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	48,6 (31,4; 66,0)	33,3 (13,3; 59,0)	45,7 (28,8; 63,4)	66,7 (41,0; 86,7)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 29						
n/m	16/34	6/17	16/34	11/17	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	47,1 (29,8; 64,9)	35,3 (14,2; 61,7)	47,1 (29,8; 64,9)	64,7 (38,3; 85,8)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 43						

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Verbessert [a]		Unverändert		Verschlechtert [b]	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
n/m	18/34	5/16	14/34	11/16	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	52,9 (35,1; 70,2)	31,3 (11,0; 58,7)	41,2 (24,6; 59,3)	68,8 (41,3; 89,0)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 57						
n/m	20/34	7/17	12/34	10/17	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	58,8 (40,7; 75,4)	41,2 (18,4; 67,1)	35,3 (19,7; 53,5)	58,8 (32,9; 81,6)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 71						
n/m	22/33	8/17	9/33	9/17	2/9	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	66,7 (48,2; 82,0)	47,1 (23,0; 72,2)	27,3 (13,3; 45,5)	52,9 (27,8; 77,0)	22,2 (2,8; 60,0)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 85						
n/m	22/35	7/14	11/35	7/14	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	62,9 (44,9; 78,5)	50,0 (23,0; 77,0)	31,4 (16,9; 49,3)	50,0 (23,0; 77,0)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 99						
n/m	22/32	8/16	8/32	8/16	2/10	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	68,8 (50,0; 83,9)	50,0 (24,7; 75,3)	25,0 (11,5; 43,4)	50,0 (24,7; 75,3)	20,0 (2,5; 55,6)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 113						
n/m	21/31	8/14	8/31	6/14	2/8	0/5
Prozentualer Anteil	67,7	57,1	25,8	42,9	25,0	0,0

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Verbessert [a]		Unverändert		Verschlechtert [b]	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
(95 %-KI)	(48,6; 83,3)	(28,9; 82,3)	(11,9; 44,6)	(17,7; 71,1)	(3,2; 65,1)	(0,0; 52,2)
Tag 127						
n/m	24/33	9/16	7/33	7/16	2/9	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	72,7 (54,5; 86,7)	56,3 (29,9; 80,2)	21,2 (9,0; 38,9)	43,8 (19,8; 70,1)	22,2 (2,8; 60,0)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 141						
n/m	24/32	7/16	6/32	9/16	2/9	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	75,0 (56,6; 88,5)	43,8 (19,8; 70,1)	18,8 (7,2; 36,4)	56,3 (29,9; 80,2)	22,2 (2,8; 60,0)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 155						
n/m	22/30	9/16	6/30	7/16	2/8	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	73,3 (54,1; 87,7)	56,3 (29,9; 80,2)	20,0 (7,7; 38,6)	43,8 (19,8; 70,1)	25,0 (3,2; 65,1)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 169						
n/m	24/28	8/16	3/28	8/16	1/7	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	85,7 (67,3; 96,0)	50,0 (24,7; 75,3)	10,7 (2,3; 28,2)	50,0 (24,7; 75,3)	14,3 (0,4; 57,9)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 183						
n/m	24/31	8/16	5/31	8/16	2/8	0/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	77,4 (58,9; 90,4)	50,0 (24,7; 75,3)	16,1 (5,5; 33,7)	50,0 (24,7; 75,3)	25,0 (3,2; 65,1)	0,0 (0,0; 52,2)
Tag 239						

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Verbessert [a]		Unverändert		Verschlechtert [b]	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
n/m	12/20	5/12	6/20	7/12	2/7	0/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	60,0 (36,1; 80,9)	41,7 (15,2; 72,3)	30,0 (11,9; 54,3)	58,3 (27,7; 84,8)	28,6 (3,7; 71,0)	0,0 (0,0; 60,2)
Tag 295						
n/m	8/13	5/10	3/13	5/10	2/3	0/3
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	61,5 (31,6; 86,1)	50,0 (18,7; 81,3)	23,1 (5,0; 53,8)	50,0 (18,7; 81,3)	66,7 (9,4; 99,2)	0,0 (0,0; 70,8)
Tag 351						
n/m	6/9	4/9	2/9	5/9	1/2	0/2
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	66,7 (29,9; 92,5)	44,4 (13,7; 78,8)	22,2 (2,8; 60,0)	55,6 (21,2; 86,3)	50,0 (1,3; 98,7)	0,0 (0,0; 84,2)
Tag 407						
n/m	4/7	3/7	2/7	4/7	1/2	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	57,1 (18,4; 90,1)	42,9 (9,9; 81,6)	28,6 (3,7; 71,0)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (1,3; 98,7)	0,0 (0,0; 97,5)
Tag 463						
n/m	3/5	1/5	1/5	4/5	1/2	0/0
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	60,0 (14,7; 94,7)	20,0 (0,5; 71,6)	20,0 (0,5; 71,6)	80,0 (28,4; 99,5)	50,0 (1,3; 98,7)	–
Tag 519						
n/m	1/2	1/4	1/2	3/4	0/0	0/0
Prozentualer Anteil	50,0	25,0	50,0	75,0	–	–

	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Verbessert [a]		**Unverändert**		**Verschlechtert [b]**	
Geschlecht	**Weiblich**	**Männlich**	**Weiblich**	**Männlich**	**Weiblich**	**Männlich**
(95 %-KI)	(1,3; 98,7)	(0,6; 80,6)	(1,3; 98,7)	(19,4; 99,4)		

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.
Das 95 %-KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.
a: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern konnten.
b: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern konnten.

In Tabelle 4-147 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit einem im Vergleich zur Baseline verbessertem, unverändertem oder verschlechtertem CKD-Stadium im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Geschlecht dargestellt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 war bei 24/31 Patientinnen (77,4 %, 95 %-KI = [58,9; 90,4]) und bei 8/16 Patienten (50,0 %, 95 %-KI = [24,7; 75,3]) eine Verbesserung der eGFR um mindestens ein CKD-Stadium zu verzeichnen. Bei 5/31 Patientinnen (16,1 %, 95 %-KI = [5,5; 33,7]) und bei 8/16 Patienten (50,0 %, 95 %-KI = [24,7; 75,3]) blieb das anhand der eGFR ermittelte CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline unverändert, sodass sich bei diesen Patienten eine Stabilisierung der Nierenfunktion zeigte. Bei 2/8 Patientinnen (25,0 %, 95 %-KI = [3,2; 65,1]) war eine Verschlechterung der Nierenfunktion um mindestens ein CKD-Stadium eingetreten, während bei den Männern bei keinem Patienten (0/5 Patienten, 0,0 %, 95 %-KI = [0,0; 52,2]) eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu beobachten war. Dabei ist die aufgrund des insgesamt hohen Anteils an Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR geringe Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline eine Verschlechterung des CKD-Stadiums möglich war, zu beachten. Insgesamt war unter der Behandlung mit Ravulizumab bei beiden Geschlechtern bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung der eGFR um mindestens ein CKD-Stadium und damit eine Verbesserung der Nierenfunktion bzw. keine Veränderung des CKD-Stadiums und damit eine unveränderte Nierenfunktion zu beobachten.

Subgruppenanalyse nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Tabelle 4-148: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Tag 8									
n/m	8/33	2/15	1/6	23/33	13/15	5/6	2/12	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	24,2 (11,1; 42,3)	13,3 (1,7; 40,5)	16,7 (0,4; 64,1)	69,7 (51,3; 84,4)	86,7 (59,5; 98,3)	83,3 (35,9; 99,6)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 15									
n/m	17/33	2/15	2/5	15/33	12/15	3/5	1/12	1/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	51,5 (33,5; 69,2)	13,3 (1,7; 40,5)	40,0 (5,3; 85,3)	45,5 (28,1; 63,6)	80,0 (51,9; 95,7)	60,0 (14,7; 94,7)	8,3 (0,2; 38,5)	33,3 (0,8; 90,6)	–
Tag 22									
n/m	19/33	2/14	2/6	12/33	12/14	4/6	2/12	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	57,6 (39,2; 74,5)	14,3 (1,8; 42,8)	33,3 (4,3; 77,7)	36,4 (20,4; 54,9)	85,7 (57,2; 98,2)	66,7 (22,3; 95,7)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 29									
n/m	18/32	2/14	2/5	12/32	12/14	3/5	2/12	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	56,3 (37,7; 73,6)	14,3 (1,8; 42,8)	40,0 (5,3; 85,3)	37,5 (21,1; 56,3)	85,7 (57,2; 98,2)	60,0 (14,7; 94,7)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 43									
n/m	18/31	3/15	2/4	11/31	12/15	2/4	2/12	0/3	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	58,1 (39,1; 75,5)	20,0 (4,3; 48,1)	50,0 (6,8; 93,2)	35,5 (19,2; 54,6)	80,0 (51,9; 95,7)	50,0 (6,8; 93,2)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 57									
n/m	20/32	5/15	2/4	10/32	10/15	2/4	2/12	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	62,5 (43,7; 78,9)	33,3 (11,8; 61,6)	50,0 (6,8; 93,2)	31,3 (16,1; 50,0)	66,7 (38,4; 88,2)	50,0 (6,8; 93,2)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 71									
n/m	22/32	6/14	2/4	8/32	8/14	2/4	2/11	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	68,8 (50,0; 83,9)	42,9 (17,7; 71,1)	50,0 (6,8; 93,2)	25,0 (11,5; 43,4)	57,1 (28,9; 82,3)	50,0 (6,8; 93,2)	18,2 (2,3; 51,8)	–	–
Tag 85									
n/m	22/32	5/13	2/4	8/32	8/13	2/4	2/12	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	68,8 (50,0; 83,9)	38,5 (13,9; 68,4)	50,0 (6,8; 93,2)	25,0 (11,5; 43,4)	61,5 (31,6; 86,1)	50,0 (6,8; 93,2)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 99									
n/m	22/33	7/12	1/3	9/33	5/12	2/3	2/12	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	66,7 (48,2; 82,0)	58,3 (27,7; 84,8)	33,3 (0,8; 90,6)	27,3 (13,3; 45,5)	41,7 (15,2; 72,3)	66,7 (9,4; 99,2)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 113									
n/m	22/32	5/9	2/4	8/32	4/9	2/4	2/12	0/1	–
Prozentualer Anteil	68,8	55,6	50,0	25,0	44,4	50,0	16,7	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
(95 %-KI)	(50,0; 83,9)	(21,2; 86,3)	(6,8; 93,2)	(11,5; 43,4)	(13,7; 78,8)	(6,8; 93,2)	(2,1; 48,4)		
Tag 127									
n/m	24/33	7/12	2/4	7/33	5/12	2/4	2/12	0/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	72,7 (54,5; 86,7)	58,3 (27,7; 84,8)	50,0 (6,8; 93,2)	21,2 (9,0; 38,9)	41,7 (15,2; 72,3)	50,0 (6,8; 93,2)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 141									
n/m	24/33	5/11	2/4	7/33	6/11	2/4	2/12	0/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	72,7 (54,5; 86,7)	45,5 (16,7; 76,6)	50,0 (6,8; 93,2)	21,2 (9,0; 38,9)	54,5 (23,4; 83,3)	50,0 (6,8; 93,2)	16,7 (2,1; 48,4)	–	–
Tag 155									
n/m	23/30	6/12	2/4	5/30	6/12	2/4	2/11	0/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	76,7 (57,7; 90,1)	50,0 (21,1; 78,9)	50,0 (6,8; 93,2)	16,7 (5,6; 34,7)	50,0 (21,1; 78,9)	50,0 (6,8; 93,2)	18,2 (2,3; 51,8)	–	–
Tag 169									
n/m	24/29	6/11	2/4	4/29	5/11	2/4	1/10	0/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	82,8 (64,2; 94,2)	54,5 (23,4; 83,3)	50,0 (6,8; 93,2)	13,8 (3,9; 31,7)	45,5 (16,7; 76,6)	50,0 (6,8; 93,2)	10,0 (0,3; 44,5)	–	–
Tag 183									
n/m	24/31	6/12	2/4	5/31	6/12	2/4	2/11	0/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	77,4 (58,9; 90,4)	50,0 (21,1; 78,9)	50,0 (6,8; 93,2)	16,1 (5,5; 33,7)	50,0 (21,1; 78,9)	50,0 (6,8; 93,2)	18,2 (2,3; 51,8)	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Tag 239									
n/m	14/22	2/7	1/3	6/22	5/7	2/3	2/10	0/1	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	63,6 (40,7; 82,8)	28,6 (3,7; 71,0)	33,3 (0,8; 90,6)	27,3 (10,7; 50,2)	71,4 (29,0; 96,3)	66,7 (9,4; 99,2)	20,0 (2,5; 55,6)	–	–
Tag 295									
n/m	9/14	3/7	1/2	3/14	4/7	1/2	2/5	0/1	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	64,3 (35,1; 87,2)	42,9 (9,9; 81,6)	50,0 (1,3; 98,7)	21,4 (4,7; 50,8)	57,1 (18,4; 90,1)	50,0 (1,3; 98,7)	40,0 (5,3; 85,3)	–	–
Tag 351									
n/m	8/13	2/5	–	4/13	3/5	–	1/4	–	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	61,5 (31,6; 86,1)	40,0 (5,3; 85,3)	–	30,8 (9,1; 61,4)	60,0 (14,7; 94,7)	–	25,0 (0,6; 80,6)	–	–
Tag 407									
n/m	5/10	2/4	–	4/10	2/4	–	1/3	–	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (18,7; 81,3)	50,0 (6,8; 93,2)	–	40,0 (12,2; 73,8)	50,0 (6,8; 93,2)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–
Tag 463									
n/m	3/7	1/3	–	3/7	2/3	–	1/2	–	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	42,9 (9,9; 81,6)	33,3 (0,8; 90,6)	–	42,9 (9,9; 81,6)	66,7 (9,4; 99,2)	–	50,0 (1,3; 98,7)	–	–
Tag 519									

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre	18 bis < 45 Jahre	45 bis < 65 Jahre	≥ 65 Jahre
n/m	1/4	1/2	–	3/4	1/2	–	–	–	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	25,0 (0,6; 80,6)	50,0 (1,3; 98,7)	–	75,0 (19,4; 99,4)	50,0 (1,3; 98,7)	–	–	–	–

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.
Das 95 %-KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.
a: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern konnten.
b: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern konnten.

In Tabelle 4-148 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit einem im Vergleich zur Baseline verbessertem, unverändertem oder verschlechtertem CKD-Stadium im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt. In der Altersgruppe der 18- bis < 45-Jährigen war am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 bei 24/31 Patienten (77,4 %, 95 %-KI = [58,9; 90,4]) im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung der eGFR um mindestens ein CKD-Stadium zu verzeichnen. In der Altersgruppe der 45- bis < 65-Jährigen betrug dieser Patientenanteil 50,0 % (6/12 Patienten, 95 %-KI = [21,1; 78,9]). Auch bei den Patienten ≥ 65 Jahre lag der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der eGFR um mindestens ein CKD-Stadium bei 50,0 % (2/4 Patienten, 95 %-KI = [6,8; 93,2]). Dabei ist jedoch die geringe Anzahl an Patienten und die damit verbundene Unsicherheit dieser Ergebnisse zu berücksichtigen.

In der Altersgruppe der 18- bis < 45-Jährigen war am Ende der initialen Evaluationsperiode zudem bei 5/31 Patienten (16,1 %, 95 %-KI = [5,5; 33,7]) eine Stabilisierung der Nierenfunktion anhand eines im Vergleich zur Baseline unveränderten CKD-Stadiums zu beobachten. Bei den Patienten ≥ 45 Jahre lag dieser Patientenanteil in beiden Altersgruppen bei 50,0 % (45 bis < 65 Jahre: 6/12 Patienten, 95 %-KI = [21,1; 78,9]; ≥ 65 Jahre: 2/4 Patienten, 95 %-KI = [6,8; 93,2]). Eine Verschlechterung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline trat bei 2/11 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (16,1 %, 95 %-KI = [5,5; 33,7]) ein. Somit war insgesamt unter der Behandlung mit Ravulizumab in allen Altersgruppen bei der Mehrzahl der Patienten im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung der eGFR um mindestens ein CKD-Stadium bzw. keine Veränderung des CKD-Stadiums und damit eine Verbesserung bzw. eine unveränderte Nierenfunktion zu beobachten.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline)

Tabelle 4-149: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Verbessert [a]						Unverändert						Verschlechtert [b]					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Tag 8																		
n/m	–	1/3	1/1	2/2	2/9	5/39	–	2/3	0/1	0/2	5/9	34/39	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	33,3 (0,8; 90,6)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8, 100,0)	22,2 (2,8; 60,0)	12,8 (4,3; 27,4)	–	66,7 (9,4; 99,2)	–	–	55,6 (21,2; 86,3)	87,2 (72,6; 95,7)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–
Tag 15																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	3/9	13/38	–	1/3	0/1	0/2	4/9	25/38	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8, 100,0)	33,3 (7,5; 70,1)	34,2 (19,6; 51,4)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	44,4 (13,7; 78,8)	65,8 (48,6; 80,4)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–
Tag 22																		
n/m	–	1/3	1/1	2/2	3/9	16/38	–	2/3	0/1	0/2	4/9	22/38	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	33,3 (0,8; 90,6)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8, 100,0)	33,3 (7,5; 70,1)	42,1 (26,3; 59,2)	–	66,7 (9,4; 99,2)	–	–	44,4 (13,7; 78,8)	57,9 (40,8; 73,7)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–
Tag 29																		
n/m	–	1/3	1/1	2/2	3/9	15/36	–	2/3	0/1	0/2	4/9	21/36	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	33,3 (0,8; 90,6)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8, 100,0)	33,3 (7,5; 70,1)	41,7 (25,5; 59,2)	–	66,7 (9,4; 99,2)	–	–	44,4 (13,7; 78,8)	58,3 (40,8; 74,5)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Verbessert [a]						Unverändert						Verschlechtert [b]					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Tag 43																		
n/m	–	1/3	1/1	2/2	3/9	16/35	–	2/3	0/1	0/2	4/9	19/35	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	33,3 (0,8; 90,6)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	33,3 (7,5; 70,1)	45,7 (28,8; 63,4)	–	66,7 (9,4; 99,2)	–	–	44,4 (13,7; 78,8)	54,3 (36,6; 71,2)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–
Tag 57																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	4/9	18/36	–	1/3	0/1	0/2	3/9	18/36	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	44,4 (13,7; 78,8)	50,0 (32,9; 67,1)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	33,3 (7,5; 70,1)	50,0 (32,9; 67,1)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–
Tag 71																		
n/m	–	2/2	1/1	2/2	6/9	19/36	–	0/2	0/1	0/2	1/9	17/36	–	0/2	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	66,7 (29,9; 92,5)	52,8 (35,5; 69,6)	–	–	–	–	11,1 (0,3; 48,2)	47,2 (30,4; 64,5)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–
Tag 85																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	6/9	18/34	–	1/3	0/1	0/2	1/9	16/34	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	66,7 (29,9; 92,5)	52,9 (35,1; 70,2)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	11,1 (0,3; 48,2)	47,1 (29,8; 64,9)	–	–	–	–	22,2 (2,8; 60,0)	–
Tag 99																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	5/9	20/33	–	1/3	0/1	0/2	2/9	13/33	–	0/3	0/1	0/2	2/9	–
Prozentualer	–	66,7	100,0	100,0	55,6	60,6	–	33,3	–	–	22,2	39,4	–	–	–	–	22,2	–

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Verbessert [a]						Unverändert						Verschlechtert [b]					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Anteil (95 %-KI)		(9,4; 99,2)	(2,5; 100,0)	(15,8; 100,0)	(21,2; 86,3)	(42,1; 77,1)		(0,8; 90,6)			(2,8; 60,0)	(22,9; 57,9)					(2,8; 60,0)	
Tag 113																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	4/7	20/32	–	1/3	0/1	0/2	1/7	12/32	–	0/3	0/1	0/2	2/7	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	57,1 (18,4; 90,1)	62,5 (43,7; 78,9)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	14,3 (0,4; 57,9)	37,5 (21,1; 56,3)	–	–	–	–	28,6 (3,7; 71,0)	–
Tag 127																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	6/8	22/35	–	1/3	0/1	0/2	0/8	13/35	–	0/3	0/1	0/2	2/8	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	75,0 (34,9; 96,8)	62,9 (44,9; 78,5)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	–	37,1 (21,5; 55,1)	–	–	–	–	25,0 (3,2; 65,1)	–
Tag 141																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	6/8	20/34	–	1/3	0/1	0/2	0/8	14/34	–	0/3	0/1	0/2	2/8	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	75,0 (34,9; 96,8)	58,8 (40,7; 75,4)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	–	41,2 (24,6; 59,3)	–	–	–	–	25,0 (3,2; 65,1)	–
Tag 155																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	5/7	21/33	–	1/3	0/1	0/2	0/7	12/33	–	0/3	0/1	0/2	2/7	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	71,4 (29,0; 96,3)	63,6 (45,1; 79,6)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	–	36,4 (20,4; 54,9)	–	–	–	–	28,6 (3,7; 71,0)	–
Tag 169																		

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Verbessert [a]						Unverändert						Verschlechtert [b]					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
n/m	–	3/3	1/1	1/1	5/7	22/32	–	0/3	0/1	0/1	1/7	10/32	–	0/3	0/1	0/1	1/7	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	71,4 (29,0; 96,3)	68,8 (50,0; 83,9)	–	–	–	–	14,3 (0,4; 57,9)	31,3 (16,1; 50,0)	–	–	–	–	14,3 (0,4; 57,9)	–
Tag 183																		
n/m	–	2/3	1/1	2/2	4/7	23/34	–	1/3	0/1	0/2	1/7	11/34	–	0/3	0/1	0/2	2/7	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	57,1 (18,4; 90,1)	67,6 (49,5; 82,6)	–	33,3 (0,8; 90,6)	–	–	14,3 (0,4; 57,9)	32,4 (17,4; 50,5)	–	–	–	–	28,6 (3,7; 71,0)	–
Tag 239																		
n/m	–	1/2	1/1	2/2	2/6	11/21	–	1/2	0/1	0/2	2/6	10/21	–	0/2	0/1	0/2	2/6	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	50,0 (1,3; 98,7)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	33,3 (4,3; 77,7)	52,4 (29,8; 74,3)	–	50,0 (1,3; 98,7)	–	–	33,3 (4,3; 77,7)	47,6 (25,7; 70,2)	–	–	–	–	33,3 (4,3; 77,7)	–
Tag 295																		
n/m	–	2/2	–	–	2/4	9/17	–	0/2	–	–	0/4	8/17	–	0/2	–	–	2/4	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (15,8; 100,0)	–	–	50,0 (6,8; 93,2)	52,9 (27,8; 77,0)	–	–	–	–	–	47,1 (23,0; 72,2)	–	–	–	–	50,0 (6,8; 93,2)	–
Tag 351																		
n/m	–	1/2	–	–	1/2	8/14	–	1/2	–	–	0/2	6/14	–	0/2	–	–	1/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	50,0 (1,3; 98,7)	–	–	50,0 (1,3; 98,7)	57,1 (28,9; 82,3)	–	50,0 (1,3; 98,7)	–	–	–	42,9 (17,7; 71,1)	–	–	–	–	50,0 (1,3; 98,7)	–

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311																	
	Verbessert [a]						Unverändert						Verschlechtert [b]					
	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5	1	2	3a	3b	4	5
Tag 407																		
n/m	–	1/2	–	–	0/1	6/11	–	1/2	–	–	0/1	5/11	–	0/2	–	–	1/1	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	50,0 (1,3; 98,7)	–	–	–	54,5 (23,4; 83,3)	–	50,0 (1,3; 98,7)	–	–	–	45,5 (16,7; 76,6)	–	–	–	–	100,0 (2,5; 100,0)	–
Tag 463																		
n/m	–	1/1	–	–	0/1	3/8	–	0/1	–	–	0/1	5/8	–	0/1	–	–	1/1	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (2,5; 100,0)	–	–	–	37,5 (8,5; 75,5)	–	–	–	–	–	62,5 (24,5; 91,5)	–	–	–	–	100,0 (2,5; 100,0)	–
Tag 519																		
n/m	–	–	–	–	–	2/6	–	–	–	–	–	4/6	–	–	–	–	–	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	–	–	–	–	33,3 (4,3; 77,7)	–	–	–	–	–	66,7 (22,3; 95,7)	–	–	–	–	–	–

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.

Das 95 %-KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.

a: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern konnten.

b: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern konnten.

In Tabelle 4-149 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit einem im Vergleich zur Baseline verbessertem, unverändertem oder verschlechtertem CKD-Stadium im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) dargestellt. In der größten Subgruppe der Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR und damit einem schweren akuten Nierenversagen hatte sich am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) bei 23/34 Patienten (67,6 %, 95 %-KI = [49,5; 82,6]) die Nierenfunktion im Vergleich zur Baseline um mindestens ein CKD-Stadium verbessert. Bei den verbleibenden 11/34 Patienten dieser Subgruppe (32,4 %, 95 %-KI = [17,4; 50,5]) blieb das CKD-Stadium unverändert.

Aufgrund der geringen Patientenzahl in den Subgruppen mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 2, 3a, 3b oder 4 entsprechenden eGFR ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppen eingeschränkt. Nichtsdestotrotz war auch in diesen Subgruppen bei der Mehrzahl der Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion um mindestens ein CKD-Stadium zu verzeichnen. Eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline wurde lediglich bei 2/7 Patienten mit Baseline-CKD-Stadium 4 (28,6 %, 95 %-KI = [3,7; 71,0]) beobachtet. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab bei der Mehrzahl der Patienten unabhängig von der Krankheitsschwere zur Baseline eine Verbesserung der Nierenfunktion um mindestens ein CKD-Stadium.

Subgruppenanalyse nach geografischer Region

Tabelle 4-150: Anteil der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
Tag 8									
n/m	10/33	1/16	0/5	22/33	14/16	5/5	1/8	1/6	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	30,3 (15,6; 48,7)	6,3 (0,2; 30,2)	–	66,7 (48,2; 82,0)	87,5 (61,7; 98,4)	100,0 (47,8; 100,0)	12,5 (0,3; 52,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–
Tag 15									
n/m	15/33	5/16	1/4	18/33	10/16	2/4	0/8	1/6	1/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	45,5 (28,1; 63,6)	31,3 (11,0; 58,7)	25,0 (0,6; 80,6)	54,5 (36,4; 71,9)	62,5 (35,4; 84,8)	50,0 (6,8; 93,2)	–	16,7 (0,4; 64,1)	100,0 (2,5; 100,0)
Tag 22									
n/m	17/33	3/16	3/4	15/33	12/16	1/4	1/8	1/6	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	51,5 (33,5; 69,2)	18,8 (4,0; 45,6)	75,0 (19,4; 99,4)	45,5 (28,1; 63,6)	75,0 (47,6; 92,7)	25,0 (0,6; 80,6)	12,5 (0,3; 52,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–
Tag 29									
n/m	16/32	3/15	3/4	15/32	11/15	1/4	1/8	1/6	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	50,0 (31,9; 68,1)	20,0 (4,3; 48,1)	75,0 (19,4; 99,4)	46,9 (29,1; 65,3)	73,3 (44,9; 92,2)	25,0 (0,6; 80,6)	12,5 (0,3; 52,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–
Tag 43									
n/m	18/32	2/13	3/5	13/32	10/13	2/5	1/8	1/6	0/1

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	56,3 (37,7; 73,6)	15,4 (1,9; 45,4)	60,0 (14,7; 94,7)	40,6 (23,7; 59,4)	76,9 (46,2; 95,0)	40,0 (5,3; 85,3)	12,5 (0,3; 52,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–
Tag 57									
n/m	19/32	4/14	4/5	12/32	9/14	1/5	1/8	1/6	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	59,4 (40,6; 76,3)	28,6 (8,4; 58,1)	80,0 (28,4; 99,5)	37,5 (21,1; 56,3)	64,3 (35,1; 87,2)	20,0 (0,5; 71,6)	12,5 (0,3; 52,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–
Tag 71									
n/m	21/33	5/13	4/4	11/33	7/13	0/4	1/8	1/5	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	63,6 (45,1; 79,6)	38,5 (13,9; 68,4)	100,0 (39,8; 100,0)	33,3 (18,0; 51,8)	53,8 (25,1; 80,8)	–	12,5 (0,3; 52,7)	20,0 (0,5; 71,6)	–
Tag 85									
n/m	22/31	3/13	4/5	8/31	9/13	1/5	1/8	1/6	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	71,0 (52,0; 85,8)	23,1 (5,0; 53,8)	80,0 (28,4; 99,5)	25,8 (11,9; 44,6)	69,2 (38,6; 90,9)	20,0 (0,5; 71,6)	12,5 (0,3; 52,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–
Tag 99									
n/m	21/32	6/13	3/3	10/32	6/13	0/3	1/8	1/6	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	65,6 (46,8; 81,4)	46,2 (19,2; 74,9)	100,0 (29,2; 100,0)	31,3 (16,1; 50,0)	46,2 (19,2; 74,9)	–	12,5 (0,3; 52,7)	16,7 (0,4; 64,1)	–
Tag 113									
n/m	22/31	4/11	3/3	8/31	6/11	0/3	1/8	1/5	–
Prozentualer Anteil	71,0	36,4	100,0	25,8	54,5	–	12,5	20,0	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
(95 %-KI)	(52,0; 85,8)	(10,9; 69,2)	(29,2; 100,0)	(11,9; 44,6)	(23,4; 83,3)		(0,3; 52,7)	(0,5; 71,6)	
Tag 127									
n/m	24/32	5/12	4/5	7/32	6/12	1/5	1/8	1/5	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	75,0 (56,6; 88,5)	41,7 (15,2; 72,3)	80,0 (28,4; 99,5)	21,9 (9,3; 40,0)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)	12,5 (0,3; 52,7)	20,0 (0,5; 71,6)	–
Tag 141									
n/m	23/32	4/12	4/4	8/32	7/12	0/4	1/8	1/5	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	71,9 (53,3; 86,3)	33,3 (9,9; 65,1)	100,0 (39,8; 100,0)	25,0 (11,5; 43,4)	58,3 (27,7; 84,8)	–	12,5 (0,3; 52,7)	20,0 (0,5; 71,6)	–
Tag 155									
n/m	23/30	5/12	3/4	6/30	6/12	1/4	1/7	1/5	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	76,7 (57,7; 90,1)	41,7 (15,2; 72,3)	75,0 (19,4; 99,4)	20,0 (7,7; 38,6)	50,0 (21,1; 78,9)	25,0 (0,6; 80,6)	14,3 (0,4; 57,9)	20,0 (0,5; 71,6)	–
Tag 169									
n/m	23/29	6/12	3/3	6/29	5/12	0/3	0/6	1/5	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	79,3 (60,3; 92,0)	50,0 (21,1; 78,9)	100,0 (29,2; 100,0)	20,7 (8,0; 39,7)	41,7 (15,2; 72,3)	–	–	20,0 (0,5; 71,6)	–
Tag 183									
n/m	23/30	5/12	4/5	6/30	6/12	1/5	1/7	1/5	0/1
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	76,7 (57,7; 90,1)	41,7 (15,2; 72,3)	80,0 (28,4; 99,5)	20,0 (7,7; 38,6)	50,0 (21,1; 78,9)	20,0 (0,5; 71,6)	14,3 (0,4; 57,9)	20,0 (0,5; 71,6)	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
Tag 239									
n/m	11/18	3/10	3/4	6/18	6/10	1/4	1/7	1/4	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	61,1 (35,7; 82,7)	30,0 (6,7; 65,2)	75,0 (19,4; 99,4)	33,3 (13,3; 59,0)	60,0 (26,2; 87,8)	25,0 (0,6; 80,6)	14,3 (0,4; 57,9)	25,0 (0,6; 80,6)	–
Tag 295									
n/m	7/11	4/9	2/3	3/11	4/9	1/3	1/2	1/4	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	63,6 (30,8; 89,1)	44,4 (13,7; 78,8)	66,7 (9,4; 99,2)	27,3 (6,0; 61,0)	44,4 (13,7; 78,8)	33,3 (0,8; 90,6)	50,0 (1,3; 98,7)	25,0 (0,6; 80,6)	–
Tag 351									
n/m	6/10	3/6	1/2	3/10	3/6	1/2	1/1	0/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	60,0 (26,2; 87,8)	50,0 (11,8; 88,2)	50,0 (1,3; 98,7)	30,0 (6,7; 65,2)	50,0 (11,8; 88,2)	50,0 (1,3; 98,7)	100,0 (2,5; 100,0)	–	–
Tag 407									
n/m	4/7	2/5	1/2	2/7	3/5	1/2	1/1	0/2	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	57,1 (18,4; 90,1)	40,0 (5,3; 85,3)	50,0 (1,3; 98,7)	28,6 (3,7; 71,0)	60,0 (14,7; 94,7)	50,0 (1,3; 98,7)	100,0 (2,5; 100,0)	–	–
Tag 463									
n/m	2/5	1/3	1/2	2/5	2/3	1/2	1/1	0/1	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	40,0 (5,3; 85,3)	33,3 (0,8; 90,6)	50,0 (1,3; 98,7)	40,0 (5,3; 85,3)	66,7 (9,4; 99,2)	50,0 (1,3; 98,7)	100,0 (2,5; 100,0)	–	–
Tag 519									

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311								
	Verbessert [a]			Unverändert			Verschlechtert [b]		
	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika	Europa	Ostasien	Nord-amerika
n/m	2/3	0/2	0/1	1/3	2/2	1/1	–	–	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	66,7 (9,4; 99,2)	–	–	33,3 (0,8; 90,6)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	–	–	–

m: Anzahl der Patienten, von denen zur jeweiligen Studienvisite Informationen verfügbar waren.
Das 95 %-KI basiert auf exakten Konfidenzgrenzen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.
a: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 1 zur Baseline, da diese sich nicht verbessern konnten.
b: Ausgenommen sind Patienten mit einem CKD-Stadium 5 zur Baseline, da diese sich nicht verschlechtern konnten.

In Tabelle 4-150 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit einem im Vergleich zur Baseline verbessertem, unverändertem oder verschlechtertem CKD-Stadium im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach geografischer Region dargestellt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich die Nierenfunktion bei 23/30 Patienten aus Europa (76,7 %, 95 %-KI = [57,7; 90,1]) im Vergleich zur Baseline um mindestens ein CKD-Stadium verbessert. Bei weiteren 6/30 Patienten (20,0 %, 95 %-KI = [7,7; 38,6]) wurde keine Veränderung des CKD-Stadiums und damit eine Stabilisierung der Nierenfunktion festgestellt. Lediglich bei 1/7 Patienten dieser Region (14,3 %, 95 %-KI = [0,4; 57,9]) zeigte sich an Tag 183 eine Verschlechterung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline. In Ostasien wurde an Tag 183 bei 5/12 Patienten (41,7 %, 95 %-KI = [15,2; 72,3]) im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung der Nierenfunktion um mindestens ein CKD-Stadium beobachtet, während bei 6/12 Patienten (50,0 %, 95 %-KI = [21,1; 78,9]) keine Veränderung des CKD-Stadiums eintrat. Bei 1/5 Patienten dieser Region (20,0 %, 95 %-KI = [0,5; 71,6]) wurde eine Verschlechterung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline festgestellt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse für die Region Nordamerika ist aufgrund der geringen Patientenzahl limitiert. Dennoch wurde in dieser Region am Ende der initialen Evaluationsperiode bei 80,0 % der Patienten (4/5 Patienten, 95 %-KI = [28,4; 99,5]) eine Verbesserung des CKD-Stadiums relativ zur Baseline beobachtet. Bei einem weiteren Patienten aus Nordamerika (1/5 Patienten, 20,0 %, 95 %-KI = [0,5; 71,6]) blieb das CKD-Stadium unverändert. Eine Verschlechterung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline wurde in dieser Region nicht beobachtet.

In der Subgruppe der Patienten aus Europa wurde somit unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch höheren Anteil an Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion erzielt als bei Patienten aus Ostasien. Wie bereits oben beschrieben, sind diese Unterschiede zwischen den Regionen auf generelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung und dem Management von aHUS zurückzuführen und zeigen daher keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Ravulizumab an. Damit weisen auch die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse nach geografischer Region darauf hin, dass die Wirksamkeit von Ravulizumab anhand der Ergebnisse der Analysen für die gesamte Population der Studie ALXN1210-aHUS-311 möglicherweise unterschätzt wird und für den deutschen Versorgungskontext als besser einzuschätzen ist.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Tabelle 4-151: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	36	–	19	–
Mittelwert (SD)	14,47 (12,871)	–	18,50 (18,032)	–
Median	10,00	–	10,00	–
Min; Max	4; 80	–	7; 62	–
LS-Mittelwert	–	–	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
p-Wert	–	–	–	–
Tag 8				
n	37	36	18	18
Mittelwert (SD)	21,32 (22,025)	6,64 (19,192)	24,44 (28,877)	5,47 (12,262)
Median	10,00	0,00	10,50	0,00
Min; Max	4; 114	–11; 104	8; 96	–2; 42
LS-Mittelwert	–	6,558	–	5,692
95 %-KI	–	–3,679; 16,794	–	–6,313; 17,696
p-Wert	–	0,2048	–	0,3415
Tag 15				
n	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	28,97 (29,418)	13,46 (26,922)	33,94 (35,348)	14,97 (20,951)
Median	15,00	2,00	14,50	2,75
Min; Max	3; 138	–15; 128	10; 118	–2; 59
LS-Mittelwert	–	13,288	–	15,192
95 %-KI	–	3,046; 23,530	–	3,187; 27,196
p-Wert	–	0,0119	–	0,0147
Tag 22				
n	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	35,39 (30,676)	20,14 (28,390)	33,22 (35,890)	14,25 (22,466)
Median	26,50	6,00	11,50	1,00

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
Min; Max	3; 131	–13; 121	8; 113	–3; 67
LS-Mittelwert	–	19,431	–	14,470
95 %-KI	–	9,187; 29,675	–	2,465; 26,474
p-Wert	–	0,0004	–	0,0197
Tag 29				
n	35	34	17	17
Mittelwert (SD)	37,06 (31,729)	21,21 (29,030)	37,59 (39,101)	18,09 (26,879)
Median	24,00	6,50	13,00	1,00
Min; Max	4; 122	–13; 112	6; 118	–4; 86
LS-Mittelwert	–	21,949	–	17,498
95 %-KI	–	11,699; 32,199	–	5,460; 29,536
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0057
Tag 43				
n	35	34	16	16
Mittelwert (SD)	43,66 (33,524)	28,00 (31,779)	35,88 (38,884)	15,78 (22,956)
Median	34,00	13,00	11,50	2,00
Min; Max	8; 106	–13; 93	9; 124	–4; 62
LS-Mittelwert	–	27,564	–	19,690
95 %-KI	–	17,311; 37,817	–	7,601; 31,779
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0022
Tag 57				
n	35	34	17	17
Mittelwert (SD)	45,34 (33,802)	29,71 (32,275)	42,06 (42,735)	22,56 (30,611)
Median	40,00	19,50	13,00	3,00
Min; Max	9; 109	–13; 97	9; 118	–4; 98
LS-Mittelwert	–	30,723	–	22,021
95 %-KI	–	20,460; 40,986	–	9,924; 34,118
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0008
Tag 71				
n	34	33	17	17
Mittelwert (SD)	50,09 (35,857)	36,70 (35,148)	43,12 (43,543)	23,62 (34,071)
Median	48,00	34,00	12,00	3,00

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
Min; Max	10; 116	–13; 101	8; 129	–5; 119
LS-Mittelwert	–	33,999	–	23,104
95 %-KI	–	23,720; 44,277	–	10,981; 35,227
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0005
Tag 85				
n	36	35	14	14
Mittelwert (SD)	49,83 (35,251)	34,71 (34,734)	44,00 (42,944)	22,46 (27,336)
Median	47,50	32,00	23,00	9,25
Min; Max	10; 116	–13; 106	8; 126	–5; 76
LS-Mittelwert	–	34,101	–	24,791
95 %-KI	–	23,826; 44,376	–	12,559; 37,024
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0002
Tag 99				
n	33	32	16	16
Mittelwert (SD)	52,64 (34,396)	36,81 (34,504)	44,13 (42,335)	24,03 (30,605)
Median	53,00	32,50	22,00	7,75
Min; Max	10; 106	–13; 96	10; 112	–3; 98
LS-Mittelwert	–	34,488	–	22,204
95 %-KI	–	24,179; 44,796	–	9,964; 34,444
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0008
Tag 113				
n	32	31	14	14
Mittelwert (SD)	54,22 (34,280)	38,94 (33,697)	42,00 (40,115)	20,46 (24,709)
Median	59,00	45,00	23,00	8,75
Min; Max	10; 105	–13; 93	10; 120	–3; 62
LS-Mittelwert	–	34,902	–	22,223
95 %-KI	–	24,563; 45,241	–	9,885; 34,562
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0008
Tag 127				
n	34	33	16	16
Mittelwert (SD)	53,76 (34,952)	38,45 (34,388)	44,81 (42,235)	24,72 (30,958)
Median	50,50	31,00	25,50	11,25

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
Min; Max	10; 106	–13; 95	10; 122	–3; 98
LS-Mittelwert	–	36,293	–	23,038
95 %-KI	–	25,942; 46,644	–	10,701; 35,374
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0006
Tag 141				
n	33	32	16	16
Mittelwert (SD)	52,30 (35,627)	36,72 (33,899)	43,19 (39,719)	23,09 (29,710)
Median	50,00	29,50	25,50	9,50
Min; Max	3; 112	–13; 94	10; 115	–3; 89
LS-Mittelwert	–	33,477	–	21,479
95 %-KI	–	23,094; 43,861	–	9,102; 33,857
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0012
Tag 155				
n	31	30	16	16
Mittelwert (SD)	51,32 (34,955)	35,37 (33,952)	43,25 (41,936)	23,16 (32,386)
Median	45,00	29,00	22,50	5,50
Min; Max	3; 106	–13; 94	10; 121	–3; 111
LS-Mittelwert	–	33,981	–	21,605
95 %-KI	–	23,559; 44,402	–	9,190; 34,020
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0012
Tag 169				
n	29	28	16	16
Mittelwert (SD)	53,59 (31,279)	38,46 (30,304)	45,50 (45,760)	25,41 (36,619)
Median	55,00	41,50	20,00	5,75
Min; Max	3; 101	–13; 91	10; 139	–3; 129
LS-Mittelwert	–	36,556	–	23,915
95 %-KI	–	26,095; 47,016	–	11,467; 36,364
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0004
Tag 183				
n	32	31	16	16
Mittelwert (SD)	54,41 (36,009)	39,03 (35,706)	46,69 (45,645)	26,59 (34,583)
Median	50,00	30,00	19,50	5,25

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
Min; Max	2; 108	–13; 94	10; 119	–3; 108
LS-Mittelwert	–	37,986	–	25,159
95 %-KI	–	27,523; 48,449	–	12,680; 37,639
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0002
Tag 239				
n	21	20	12	12
Mittelwert (SD)	52,81 (37,337)	34,78 (35,888)	36,00 (39,180)	16,63 (24,780)
Median	55,00	33,00	13,00	3,50
Min; Max	3; 113	–13; 103	10; 121	–3; 71
LS-Mittelwert	–	39,464	–	23,828
95 %-KI	–	28,731; 50,197	–	11,112; 36,544
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0005
Tag 295				
n	14	13	10	10
Mittelwert (SD)	54,57 (42,585)	35,35 (40,503)	29,40 (29,376)	12,15 (18,324)
Median	61,00	30,00	12,50	3,00
Min; Max	3; 111	–13; 101	10; 96	–3; 53
LS-Mittelwert	–	41,966	–	22,599
95 %-KI	–	30,677; 53,255	–	9,506; 35,692
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0012
Tag 351				
n	10	9	9	9
Mittelwert (SD)	69,90 (35,142)	50,67 (41,049)	31,33 (36,514)	14,00 (23,184)
Median	79,50	61,00	10,00	3,00
Min; Max	9; 104	–7; 94	10; 115	–3; 55
LS-Mittelwert	–	40,916	–	24,088
95 %-KI	–	28,722; 53,110	–	10,553; 37,623
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0008
Tag 407				
n	8	7	7	7
Mittelwert (SD)	67,88 (40,864)	43,86 (47,453)	33,00 (38,492)	15,29 (25,441)
Median	79,00	49,00	10,00	3,00

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
Min; Max	8; 116	–8; 106	10; 104	–3; 61
LS-Mittelwert	–	42,174	–	22,987
95 %-KI	–	28,829; 55,520	–	8,769; 37,205
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0021
Tag 463				
n	6	5	5	5
Mittelwert (SD)	61,67 (43,656)	32,40 (42,559)	24,00 (31,305)	14,00 (31,377)
Median	75,00	20,00	10,00	0,00
Min; Max	7; 103	–9; 93	10; 80	–3; 70
LS-Mittelwert	–	47,442	–	24,503
95 %-KI	–	32,547; 62,337	–	9,188; 39,818
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0022
Tag 519				
n	3	2	4	4
Mittelwert (SD)	48,00 (33,867)	27,50 (38,891)	26,25 (32,500)	16,25 (32,592)
Median	59,00	27,50	10,00	1,50
Min; Max	10; 75	0; 55	10; 75	–3; 65
LS-Mittelwert	–	45,152	–	23,175
95 %-KI	–	26,488; 63,816	–	6,520; 39,829
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0070

Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline.

Die eGFR-Werte der Patienten nach Geschlecht innerhalb der initialen Evaluationsperiode und bis zum Ende der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) sind in Tabelle 4-151 dargestellt. Zur Baseline betrug die durchschnittliche eGFR der Patientinnen 14,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,9, Median = 10,0) und bei den Patienten 18,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 18,0, Median = 10,0). Damit wiesen beide Subgruppen eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) betrug die mittlere eGFR der Patientinnen 54,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,0, Median = 50,0) und hatte sich geschätzt im

Mittel statistisch signifikant um 38,0 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [27,5; 48,4], p < 0,0001). Bei den Männern zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine mittlere statistisch signifikante Verbesserung der eGFR um geschätzt 25,2 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [12,7; 37,6], p = 0,0002), sodass die eGFR im Durchschnitt 46,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 45,6, Median = 19,5) betrug. Auch im weiteren Behandlungsverlauf war bei beiden Geschlechtern eine statistisch signifikante geschätzte mittlere Verbesserung im Vergleich zur Baseline zu beobachten.

Subgruppenanalyse nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Tabelle 4-152: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	33	–	15	–	7	–
Mittelwert (SD)	19,2 (18,10)	–	11,17 (5,479)	–	10,0 (0,00)	–
Median	10,0	–	10,00	–	10,0	–
Min; Max	4; 80	–	4; 27	–	10; 10	–
Tag 8						
n	34	33	15	15	6	6
Mittelwert (SD)	25,6 (24,85)	6,2 (12,77)	19,40 (26,896)	8,23 (26,703)	11,5 (3,67)	1,5 (3,67)
Median	11,5	0,0	10,00	0,00	10,0	0,0
Min; Max	8; 96	–11; 42	4; 114	–5; 104	10; 19	0; 9
LS-Mittelwert	–	6,217	–	8,301	–	–
95 %-KI	–	–4,465; 16,899	–	–7,325; 23,928	–	–
p-Wert	–	0,2487	–	0,2769	–	–
Tag 15						
n	34	33	15	15	5	5
Mittelwert (SD)	35,4 (30,89)	15,4 (20,56)	21,13 (33,220)	9,97 (33,361)	26,6 (25,88)	16,6 (25,88)
Median	19,0	9,0	10,00	0,00	10,0	0,0

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	8; 118	–15; 60	3; 138	–6; 128	10; 69	0; 59
LS-Mittelwert	–	15,399	–	10,035	–	–
95 %-KI	–	4,716; 26,081	–	–5,592; 25,661	–	–
p-Wert	–	0,0055	–	0,1924	–	–
Tag 22						
n	34	33	14	14	6	6
Mittelwert (SD)	42,1 (32,59)	22,4 (24,97)	23,36 (32,381)	12,11 (32,568)	18,8 (14,29)	8,8 (14,29)
Median	33,0	19,0	11,50	1,25	10,0	0,0
Min; Max	6; 113	–13; 76	3; 131	–7; 121	10; 43	0; 33
LS-Mittelwert	–	22,399	–	11,110	–	–
95 %-KI	–	11,716; 33,081	–	–4,527; 26,746	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,1516	–	–
Tag 29						
n	33	32	14	14	5	5
Mittelwert (SD)	45,9 (34,85)	25,4 (27,66)	22,93 (30,723)	11,68 (31,111)	20,2 (13,97)	10,2 (13,97)
Median	39,0	23,5	11,50	1,25	10,0	0,0
Min; Max	5; 118	–13; 86	4; 122	–10; 112	10; 36	0; 26
LS-Mittelwert	–	26,972	–	10,756	–	–
95 %-KI	–	16,283; 37,661	–	–4,881; 26,392	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,1643	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 43						
n	32	31	15	15	4	4
Mittelwert (SD)	51,2 (37,32)	30,5 (31,26)	24,00 (25,091)	12,83 (25,417)	26,3 (18,80)	16,3 (18,80)
Median	48,5	25,0	13,00	5,00	25,5	15,5
Min; Max	8; 124	–13; 93	10; 102	–6; 92	10; 44	0; 34
LS-Mittelwert	–	32,621	–	12,901	–	–
95 %-KI	–	21,924; 43,318	–	–2,725; 28,528	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0993	–	–
Tag 57						
n	33	32	15	15	4	4
Mittelwert (SD)	54,9 (38,60)	34,7 (33,47)	25,67 (25,648)	14,50 (25,973)	26,3 (18,87)	16,3 (18,87)
Median	53,0	39,5	13,00	5,50	25,0	15,0
Min; Max	9; 118	–13; 98	10; 98	–5; 88	10; 45	0; 35
LS-Mittelwert	–	36,369	–	14,568	–	–
95 %-KI	–	25,680; 47,058	–	–1,059; 30,195	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0656	–	–
Tag 71						
n	33	32	14	14	4	4
Mittelwert (SD)	58,0 (40,17)	40,2 (37,03)	28,86 (28,156)	17,61 (28,063)	29,8 (23,24)	19,8 (23,24)
Median	57,0	38,0	12,50	4,75	27,0	17,0

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	8; 129	–13; 119	10; 104	0; 94	10; 55	0; 45
LS-Mittelwert	–	38,967	–	16,581	–	–
95 %-KI	–	28,278; 49,656	–	0,947; 32,215	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0390	–	–
Tag 85						
n	33	32	13	13	4	4
Mittelwert (SD)	57,8 (38,92)	38,0 (34,84)	30,00 (27,407)	18,65 (27,505)	28,0 (21,04)	18,0 (21,04)
Median	56,0	43,5	14,00	5,50	26,0	16,0
Min; Max	8; 126	–13; 106	10; 96	0; 86	10; 50	0; 40
LS-Mittelwert	–	40,145	–	16,210	–	–
95 %-KI	–	29,455; 50,834	–	0,561; 31,860	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0432	–	–
Tag 99						
n	34	33	12	12	3	3
Mittelwert (SD)	58,6 (37,84)	38,9 (34,65)	31,83 (27,977)	19,88 (28,353)	23,0 (22,52)	13,0 (22,52)
Median	66,0	47,0	22,00	5,75	10,0	0,0
Min; Max	10; 112	–13; 98	10; 99	0; 89	10; 49	0; 39
LS-Mittelwert	–	38,944	–	16,378	–	–
95 %-KI	–	28,262; 49,626	–	0,692; 32,064	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0417	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 113						
n	33	32	9	9	4	4
Mittelwert (SD)	57,7 (37,15)	37,6 (33,37)	33,11 (29,387)	23,06 (29,287)	30,5 (23,90)	20,5 (23,90)
Median	63,0	38,5	15,00	5,50	28,5	18,5
Min; Max	10; 120	–13; 93	10; 90	0; 80	10; 55	0; 45
LS-Mittelwert	–	39,448	–	15,476	–	–
95 %-KI	–	28,758; 50,137	–	–0,290; 31,242	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0539	–	–
Tag 127						
n	34	33	12	12	4	4
Mittelwert (SD)	60,4 (37,85)	40,6 (34,88)	31,83 (29,796)	21,29 (29,562)	27,3 (20,12)	17,3 (20,12)
Median	69,5	36,0	16,00	5,75	25,5	15,5
Min; Max	10; 122	–13; 98	10; 99	0; 89	10; 48	0; 38
LS-Mittelwert	–	40,611	–	18,350	–	–
95 %-KI	–	29,928; 51,293	–	2,581; 34,118	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0252	–	–
Tag 141						
n	34	33	11	11	4	4
Mittelwert (SD)	57,2 (37,79)	37,2 (34,08)	32,55 (31,184)	21,95 (30,888)	28,5 (21,50)	18,5 (21,50)
Median	64,0	25,0	14,00	5,00	27,0	17,0

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	10; 115	–13; 94	3; 96	–1,5; 86	10; 50	0; 40
LS-Mittelwert	–	37,247	–	17,274	–	–
95 %-KI	–	26,565; 47,929	–	1,447; 33,101	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0342	–	–
Tag 155						
n	31	30	12	12	4	4
Mittelwert (SD)	59,3 (38,18)	38,4 (35,60)	28,50 (27,793)	17,96 (27,512)	25,8 (18,41)	15,8 (18,41)
Median	66,0	34,5	14,50	4,00	24,0	14,0
Min; Max	10; 121	–13; 111	3; 96	–1,5; 86	10; 45	0; 35
LS-Mittelwert	–	38,805	–	15,106	–	–
95 %-KI	–	28,101; 49,510	–	–0,755; 30,967	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0607	–	–
Tag 169						
n	30	29	11	11	4	4
Mittelwert (SD)	60,9 (37,66)	40,8 (34,52)	30,18 (26,977)	19,59 (26,816)	31,0 (24,37)	21,0 (24,37)
Median	66,0	44,0	17,00	8,00	29,5	19,5
Min; Max	10; 139	–13; 129	3; 81	–1,5; 71	10; 55	0; 45
LS-Mittelwert	–	41,744	–	15,063	–	–
95 %-KI	–	31,031; 52,457	–	–0,854; 30,981	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0622	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	32	31	12	12	4	4
Mittelwert (SD)	62,5 (39,63)	42,4 (36,59)	30,42 (31,260)	19,88 (31,149)	31,0 (24,37)	21,0 (24,37)
Median	70,0	50,0	17,00	5,25	29,5	19,5
Min; Max	10; 119	–13; 108	2; 104	–2,5; 94	10; 55	0; 45
LS-Mittelwert	–	42,967	–	17,110	–	–
95 %-KI	–	32,264; 53,670	–	1,161; 33,060	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0369	–	–
Tag 239						
n	23	22	7	7	3	3
Mittelwert (SD)	57,6 (39,28)	35,5 (35,11)	20,29 (20,902)	9,86 (20,043)	25,0 (25,98)	15,0 (25,98)
Median	70,0	33,0	10,00	0,00	10,0	0,0
Min; Max	9; 121	–13; 103	3; 64	–1,5; 54	10; 55	0; 45
LS-Mittelwert	–	43,766	–	16,429	–	–
95 %-KI	–	32,858; 54,674	–	0,258; 32,601	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0468	–	–
Tag 295						
n	15	14	7	7	2	2
Mittelwert (SD)	57,1 (42,01)	33,8 (39,07)	20,14 (20,667)	9,71 (19,757)	30,0 (28,28)	20,0 (28,28)
Median	72,0	24,0	10,00	0,00	30,0	20,0

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	8; 111	–13; 101	3; 63	–1,5; 53	10; 50	0; 40
LS-Mittelwert	–	45,698	–	16,179	–	–
95 %-KI	–	34,277; 57,119	–	–0,209; 32,567	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0527	–	–
Tag 351						
n	14	13	5	5	–	–
Mittelwert (SD)	62,1 (39,84)	40,2 (39,33)	22,20 (24,067)	11,80 (24,212)	–	–
Median	74,5	52,0	10,00	0,00	–	–
Min; Max	9; 115	–7; 94	10; 65	0; 55	–	–
LS-Mittelwert	–	45,646	–	16,697	–	–
95 %-KI	–	33,698; 57,595	–	–0,072; 33,466	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0509	–	–
Tag 407						
n	11	10	4	4	–	–
Mittelwert (SD)	60,6 (43,72)	34,9 (42,92)	26,75 (29,635)	16,25 (29,893)	–	–
Median	79,0	22,5	13,00	2,00	–	–
Min; Max	8; 116	–8; 106	10; 71	0; 61	–	–
LS-Mittelwert	–	44,894	–	18,163	–	–
95 %-KI	–	32,166; 57,621	–	0,878; 35,449	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0402	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 463						
n	8	7	3	3	–	–
Mittelwert (SD)	48,8 (43,97)	23,1 (38,22)	33,33 (40,415)	23,33 (40,415)	–	–
Median	36,0	3,0	10,00	0,00	–	–
Min; Max	7; 103	–9; 93	10; 80	0; 70	–	–
LS-Mittelwert	–	47,922	–	21,194	–	–
95 %-KI	–	34,027; 61,816	–	3,171; 39,216	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0228	–	–
Tag 519						
n	5	4	2	2	–	–
Mittelwert (SD)	32,8 (31,73)	13,8 (27,61)	42,50 (45,962)	32,50 (45,962)	–	–
Median	10,0	1,5	42,50	32,50	–	–
Min; Max	10; 75	–3; 55	10; 75	0; 65	–	–
LS-Mittelwert	–	45,745	–	18,911	–	–
95 %-KI	–	29,770; 61,720	–	–0,276; 38,098	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0532	–	–

Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline.

In Tabelle 4-152 sind die eGFR-Werte der Patienten nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation in der initialen Evaluationsperiode und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) dargestellt. Zur Baseline betrug die durchschnittliche eGFR bei Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren 19,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 18,1, Median = 10,0) und bei Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren 11,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 5,5, Median = 10,0). Damit wiesen beide Altersgruppen im Mittel eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf. Da in der Altersgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre nur 7 Patienten eingeschlossen waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert. Dennoch wiesen auch diese Patienten mit einer durchschnittlichen eGFR von 10,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 0,0, Median = 10,0) eine stark eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Am Ende der initialen Evaluationsperiode betrug die mittlere eGFR der Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren 62,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 39,6, Median = 70,0) und hatte sich geschätzt im Mittel statistisch signifikant um 43,0 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [32,3; 53,7], p < 0,0001). Bei den 45- bis < 65-jährigen Patienten zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine mittlere statistisch signifikante Verbesserung der eGFR um geschätzt 17,1 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [1,2; 33,1], p = 0,0369), sodass die eGFR im Durchschnitt 30,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 31,3, Median = 17,0) betrug. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden mit einer mittleren Verbesserung der eGFR um 21,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,4, Median = 19,5) auf durchschnittlich 31,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,4, Median = 29,5) ähnliche Ergebnisse erzielt wie in der Altersgruppe der 45- bis < 65-Jährigen.

Damit wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab bei Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren eine numerisch größere Verbesserung der eGFR beobachtet als bei Patienten ≥ 45 Jahre. Wie bereits oben beschrieben, besaßen ältere Patienten zu Studienbeginn möglicherweise bereits Nierenschädigungen aufgrund von vorherigen unerkannten aHUS-Episoden bzw. aufgrund von vor der Verfügbarkeit von Eculizumab aufgetretenen aHUS-Episoden, die zu dieser Zeit nur supportiv behandelt werden konnten. Zudem können die Unterschiede zwischen den Altersgruppen auf eine generell niedrigere regenerative Kapazität der Nieren von älteren Patienten zurückzuführen zu sein und zeigen somit keine Unterschiede in der Wirksamkeit der Behandlung mit Ravulizumab an.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline)

Tabelle 4-153: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Baseline												
n	–	–	3	–	1	–	2	–	9	–	40	–
Mittelwert (SD)	–	–	68,0 (10,39)	–	50,0	–	29,5 (0,71)	–	19,50 (3,824)	–	9,60 (1,889)	–
Median	–	–	62,0	–	50,0	–	29,5	–	18,00	–	10,00	–
Min; Max	–	–	62; 80	–	50; 50	–	29; 30	–	16; 27	–	4; 13	–
Tag 8												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	39	39
Mittelwert (SD)	–	–	78,3 (15,37)	10,3 (21,83)	92,0	42,0	50,0 (7,07)	20,5 (7,78)	23,78 (10,474)	4,28 (10,226)	14,33 (17,775)	4,74 (17,590)
Median	–	–	71,0	6,0	92,0	42,0	50,0	20,5	19,00	2,00	10,00	0,00
Min; Max	–	–	68; 96	–9; 34	92; 92	42; 42	45; 55	15; 26	12; 41	–11; 23	4; 114	–5; 104
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4,781
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–5,094; 14,656
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,3370

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Tag 15												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	38	38
Mittelwert (SD)	–	–	94,3 (21,83)	26,3 (30,53)	99,0	49,0	68,0 (11,31)	38,5 (12,02)	26,56 (17,910)	7,06 (18,225)	22,00 (25,804)	12,42 (25,498)
Median	–	–	90,0	28,0	99,0	49,0	68,0	38,5	19,00	0,00	10,00	1,75
Min; Max	–	–	75; 118	–5; 56	99; 99	49; 49	60; 76	30; 47	8; 61	–15; 43	3; 138	–6; 128
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	12,441
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2,561; 22,321
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,0144
Tag 22												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	38	38
Mittelwert (SD)	–	–	93,7 (16,77)	25,7 (23,35)	107,0	57,0	80,0 (8,49)	50,5 (9,19)	27,89 (17,374)	8,39 (18,141)	26,71 (27,846)	17,13 (27,469)
Median	–	–	85,0	21,0	107,0	57,0	80,0	50,5	20,00	2,00	10,00	3,25
Min; Max	–	–	83; 113	5; 51	107; 107	57; 57	74; 86	44; 57	10; 62	–13; 44	3; 131	–4; 121
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	16,634
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6,753; 26,516

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,0013
Tag 29												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	36	36
Mittelwert (SD)	–	–	95,7 (19,35)	27,7 (26,31)	107,0	57,0	82,0 (5,66)	52,5 (6,36)	30,33 (22,721)	10,83 (23,313)	28,61 (29,342)	19,06 (28,915)
Median	–	–	85,0	23,0	107,0	57,0	82,0	52,5	20,00	4,00	10,00	2,75
Min; Max	–	–	84; 118	4; 56	107; 107	57; 57	78; 86	48; 57	10; 76	–13; 58	4; 122	–5; 112
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	19,588
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	9,691; 29,485
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,0002
Tag 43												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	35	35
Mittelwert (SD)	–	–	98,7 (21,96)	30,7 (28,92)	112,0	62,0	90,5 (21,92)	61,0 (22,63)	33,44 (24,254)	13,94 (24,925)	32,49 (30,333)	22,94 (29,920)
Median	–	–	87,0	25,0	112,0	62,0	90,5	61,0	26,00	10,00	13,00	6,00
Min; Max	–	–	85; 124	5; 62	112; 112	62; 62	75; 106	45; 77	9; 84	–13; 66	8; 105	–4; 93
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	24,316
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	14,400;

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
												34,231
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 57												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	36	36
Mittelwert (SD)	–	–	101,7 (19,55)	33,7 (29,67)	112,0	62,0	97,5 (9,19)	68,0 (9,90)	35,67 (25,928)	16,17 (26,481)	35,92 (32,795)	26,36 (32,378)
Median	–	–	107,0	45,0	112,0	62,0	97,5	68,0	24,00	7,50	14,50	6,50
Min; Max	–	–	80; 118	0; 56	112; 112	62; 62	91; 104	61; 75	10; 83	–13; 65	9; 109	–4; 98
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	27,183
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	17,255; 37,111
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 71												
n	–	–	2	2	1	1	2	2	9	9	36	36
Mittelwert (SD)	–	–	99,5 (0,71)	37,5 (0,71)	120,0	70,0	102,5 (19,09)	73,0 (19,80)	35,89 (23,235)	16,39 (23,835)	42,17 (37,467)	32,61 (37,039)
Median	–	–	99,5	37,5	120,0	70,0	102,5	73,0	33,00	17,00	23,00	13,00
Min; Max	–	–	99; 100	37; 38	120; 120	70; 70	89; 116	59; 87	10; 84	–13; 66	8; 129	–5; 119
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30,982

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	21,038; 40,927
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 85												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	34	34
Mittelwert (SD)	–	–	97,7 (18,93)	29,7 (29,26)	126,0	76,0	102,5 (7,78)	73,0 (8,49)	38,78 (26,319)	19,28 (26,999)	40,26 (34,319)	30,74 (33,855)
Median	–	–	106,0	44,0	126,0	76,0	102,5	73,0	33,00	16,00	25,00	15,00
Min; Max	–	–	76; 111	–4; 49	126; 126	76; 76	97; 108	67; 79	10; 94	–13; 76	8; 116	–5; 106
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30,398
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20,421; 40,375
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 99												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	33	33
Mittelwert (SD)	–	–	97,7 (19,63)	29,7 (30,02)	112,0	62,0	99,0 (4,24)	69,5 (4,95)	37,56 (24,653)	18,06 (25,125)	43,33 (35,824)	33,64 (35,475)
Median	–	–	109,0	47,0	112,0	62,0	99,0	69,5	32,00	12,50	30,00	20,00
Min; Max	–	–	75; 109	–5; 47	112; 112	62; 62	96; 102	66; 73	10; 83	–13; 65	10; 108	–3; 98

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30,648
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20,633; 40,663
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 113												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	7	7	32	32
Mittelwert (SD)	–	–	97,3 (20,03)	29,3 (28,02)	112,0	62,0	96,0 (11,31)	66,5 (12,02)	40,57 (29,205)	21,64 (29,423)	42,78 (33,651)	33,09 (33,290)
Median	–	–	90,0	28,0	112,0	62,0	96,0	66,5	31,00	14,50	33,50	22,50
Min; Max	–	–	82; 120	2; 58	112; 112	62; 62	88; 104	58; 75	10; 90	–13; 72	10; 105	–3; 93
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30,815
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20,760; 40,869
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 127												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	8	8	35	35
Mittelwert (SD)	–	–	99,7 (20,40)	31,7 (29,02)	108,0	58,0	97,0 (12,73)	67,5 (13,44)	40,63 (26,949)	22,06 (27,316)	44,00 (35,940)	34,29 (35,638)
Median	–	–	95,0	33,0	108,0	58,0	97,0	67,5	37,00	19,00	33,00	23,00

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Min; Max	–	–	82; 122	2; 60	108; 108	58; 58	88; 106	58; 77	10; 96	–13; 78	10; 108	–3; 98
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	32,181
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	22,119; 42,244
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 141												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	8	8	34	34
Mittelwert (SD)	–	–	95,0 (18,68)	27,0 (22,61)	108,0	58,0	104,0 (11,31)	74,5 (12,02)	39,38 (25,590)	20,81 (25,765)	41,76 (34,967)	32,06 (34,670)
Median	–	–	92,0	16,0	108,0	58,0	104,0	74,5	35,00	18,50	28,00	19,00
Min; Max	–	–	78; 115	12; 53	108; 108	58; 58	96; 112	66; 83	10; 86	–13; 68	3; 106	–3; 94
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	29,057
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	18,960; 39,154
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 155												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	7	7	33	33
Mittelwert (SD)	–	–	88,3 (14,84)	20,3 (24,95)	116,0	66,0	99,5 (3,54)	70,0 (4,24)	40,43 (32,756)	21,64 (33,222)	40,39 (34,553)	30,70 (34,283)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	**Beob-achteter Wert**	**Absolute Ver-änderung zur Baseline**	**Beob-achteter Wert**	**Absolute Ver-änderung zur Baseline**	**Beob-achteter Wert**	**Absolute Ver-änderung zur Baseline**	**Beob-achteter Wert**	**Absolute Ver-änderung zur Baseline**	**Beob-achteter Wert**	**Absolute Ver-änderung zur Baseline**	**Beob-achteter Wert**	**Absolute Ver-änderung zur Baseline**
Median	–	–	92,0	30,0	116,0	66,0	99,5	70,0	31,00	14,50	27,00	21,00
Min; Max	–	–	72; 101	–8; 39	116; 116	66; 66	97; 102	67; 73	10; 104	–13; 86	3; 121	–3; 111
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30,233
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20,104; 40,363
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 169												
n	–	–	3	3	1	1	1	1	7	7	32	32
Mittelwert (SD)	–	–	100,3 (7,02)	32,3 (17,01)	114,0	64,0	91,0	61,0	42,00 (28,042)	23,07 (28,819)	43,94 (35,473)	34,38 (35,291)
Median	–	–	101,0	39,0	114,0	64,0	91,0	61,0	33,00	16,00	37,50	30,50
Min; Max	–	–	93; 107	13; 45	114; 114	64; 64	91; 91	61; 61	10; 94	–13; 76	3; 139	–3; 129
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	32,996
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	22,835; 43,156
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 183												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	7	7	34	34
Mittelwert	–	–	102,7	34,7	114,0	64,0	100,0	70,5	36,57	18,21	44,97	35,26

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
(SD)			(22,50)	(32,81)			(11,31)	(12,02)	(33,336)	(33,751)	(36,488)	(36,245)
Median	–	–	112,0	50,0	114,0	64,0	100,0	70,5	32,00	14,00	36,50	29,00
Min; Max	–	–	77; 119	–3; 57	114; 114	64; 64	92; 108	62; 79	10; 108	–13; 90	2; 118	–3; 108
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	34,085
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	23,910; 44,259
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 239												
n	–	–	2	2	1	1	2	2	6	6	21	21
Mittelwert (SD)	–	–	95,5 (9,19)	24,5 (21,92)	121,0	71,0	98,0 (14,14)	68,5 (14,85)	31,17 (22,516)	12,08 (22,209)	36,62 (34,684)	26,93 (34,519)
Median	–	–	95,5	24,5	121,0	71,0	98,0	68,5	29,00	12,25	16,00	4,00
Min; Max	–	–	89; 102	9; 40	121; 121	71; 71	88; 108	58; 79	9; 70	–13; 50	3; 113	–3; 103
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	34,526
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	24,067; 44,985
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 295												
n	–	–	2	2	–	–	–	–	4	4	17	17

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	–	–	103,0 (9,90)	32,0 (2,83)	–	–	–	–	22,00 (15,578)	2,63 (15,402)	39,65 (37,812)	29,79 (37,533)
Median	–	–	103,0	32,0	–	–	–	–	20,00	2,75	15,00	3,00
Min; Max	–	–	96; 110	30; 34	–	–	–	–	8; 40	–13; 18	3; 111	–3; 101
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	35,134
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	24,288; 45,980
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 351												
n	–	–	2	2	–	–	–	–	2	2	14	14
Mittelwert (SD)	–	–	100,5 (20,51)	29,5 (33,23)	–	–	–	–	22,50 (19,092)	3,50 (14,849)	46,64 (39,514)	36,86 (39,749)
Median	–	–	100,5	29,5	–	–	–	–	22,50	3,50	36,00	28,00
Min; Max	–	–	86; 115	6; 53	–	–	–	–	9; 36	–7; 14	10; 104	–3; 94
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	36,206
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	24,849; 47,563
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Tag 407												
n	–	–	2	2	–	–	–	–	1	1	11	11
Mittelwert (SD)	–	–	91,5 (17,68)	20,5 (30,41)	–	–	–	–	8,00	–8,00	44,36 (41,548)	34,64 (41,795)
Median	–	–	91,5	20,5	–	–	–	–	8,00	–8,00	16,00	4,00
Min; Max	–	–	79; 104	–1; 42	–	–	–	–	8; 8	–8; –8	10; 116	–3; 106
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	38,058
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	25,990; 50,125
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 463												
n	–	–	1	1	–	–	–	–	1	1	8	8
Mittelwert (SD)	–	–	100,0	20,0	–	–	–	–	7,00	–9,00	36,88 (38,683)	27,63 (39,326)
Median	–	–	100,0	20,0	–	–	–	–	7,00	–9,00	10,00	1,50
Min; Max	–	–	100; 100	20; 20	–	–	–	–	7; 7	–9; –9	10; 103	–3; 93
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	39,819
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	26,741; 52,898

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 519												
n	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6	6
Mittelwert (SD)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	29,00 (29,866)	20,00 (31,203)
Median	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	10,00	1,50
Min; Max	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	10; 75	–3; 65
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	37,778
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	23,394; 52,162
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001

Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline.

In Tabelle 4-153 sind die eGFR-Werte der Patienten nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) innerhalb der initialen Evaluationsperiode und bis zum Ende der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) dargestellt. Zur Baseline betrug die durchschnittliche eGFR der Patienten mit einer dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR 9,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 1,9, Median = 10,0). Damit wiesen diese Patienten eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine stark eingeschränkte Nierenfunktion auf. Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 betrug die mittlere eGFR der Patienten mit CKD-Stadium 5 zur Baseline 45,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,5, Median = 36,5) und hatte sich damit geschätzt im Mittel statistisch signifikant um 34,1 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [23,9; 44,3], $p < 0,0001$). Auch im weiteren Behandlungsverlauf war in dieser Subgruppe eine statistisch signifikante geschätzte mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline zu beobachten.

Da in den Subgruppen der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 2, 3a, 3b und 4 entsprechenden eGFR nur maximal 9 Patienten eingeschlossen waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppen limitiert. Dennoch wurden auch in diesen Subgruppen an Tag 183 Verbesserungen der eGFR beobachtet, sodass die Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 2, 3a oder 3b entsprechenden eGFR im Mittel eine eGFR von > 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine normale Nierenfunktion erreichten. Damit wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab im Mittel unabhängig von der Krankheitsschwere zur Baseline eine Verbesserung der Nierenfunktion anhand einer Verbesserung der eGFR beobachtet.

Subgruppenanalyse nach geografischer Region

Tabelle 4-154: eGFR (in mL/min/1,73 m^2) in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	33	–	16	–	6	–
Mittelwert (SD)	14,61 (12,049)	–	20,16 (21,147)	–	11,3 (2,42)	–
Median	10,00	–	11,00	–	10,0	–
Min; Max	4; 62	–	4; 80	–	10; 16	–
Tag 8						
n	34	33	16	16	5	5
Mittelwert (SD)	24,38 (27,089)	9,64 (20,635)	21,44 (21,109)	1,28 (7,407)	11,4 (5,13)	–0,2 (2,95)
Median	10,50	0,00	10,50	0,00	10,0	0,0
Min; Max	10; 114	–3; 104	4; 71	–11; 23	5; 19	–5; 3
LS-Mittelwert	–	9,542	–	1,423	–	–
95 %-KI	–	–0,785; 19,868	–	–12,925; 15,770	–	–
p-Wert	–	0,0694	–	0,8405	–	–
Tag 15						
n	34	33	16	16	4	4
Mittelwert (SD)	32,94 (34,012)	17,48 (27,697)	29,63 (28,467)	9,47 (19,995)	15,0 (10,36)	3,0 (11,17)
Median	17,00	2,50	11,50	0,00	13,5	–0,5

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	10; 138	0; 128	3; 90	–15; 59	4; 29	–6; 19
LS-Mittelwert	–	17,390	–	9,610	–	–
95 %-KI	–	7,064; 27,717	–	–4,737; 23,958	–	–
p-Wert	–	0,0014	–	0,1809	–	–
Tag 22						
n	34	33	16	16	4	4
Mittelwert (SD)	38,21 (34,745)	23,00 (29,169)	28,25 (29,912)	8,09 (20,316)	30,3 (12,47)	18,3 (13,94)
Median	26,50	16,00	10,00	0,50	28,5	15,5
Min; Max	6; 131	–4; 121	3; 85	–13; 67	17; 47	5; 37
LS-Mittelwert	–	22,905	–	8,235	–	–
95 %-KI	–	12,579; 33,232	–	–6,112; 22,583	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,2495	–	–
Tag 29						
n	33	32	15	15	4	4
Mittelwert (SD)	39,91 (35,500)	24,06 (29,133)	31,93 (34,423)	11,10 (26,818)	35,0 (19,13)	23,0 (21,21)
Median	34,00	15,50	10,00	0,00	29,0	18,0
Min; Max	5; 122	–6; 112	4; 96	–13; 86	20; 62	4; 52
LS-Mittelwert	–	25,518	–	10,731	–	–
95 %-KI	–	15,186; 35,851	–	–3,663; 25,125	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,1380	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 43						
n	33	32	13	13	5	5
Mittelwert (SD)	46,15 (37,091)	30,50 (31,434)	30,62 (32,245)	8,12 (19,866)	36,2 (25,81)	24,6 (26,72)
Median	40,00	29,25	10,00	3,00	26,0	14,0
Min; Max	8; 124	–7; 93	9; 87	–13; 66	10; 78	0; 68
LS-Mittelwert	–	30,591	–	13,019	–	–
95 %-KI	–	20,258; 40,924	–	–1,504; 27,543	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0770	–	–
Tag 57						
n	33	32	14	14	5	5
Mittelwert (SD)	47,42 (37,041)	31,78 (31,525)	37,57 (39,134)	15,96 (31,691)	42,2 (29,15)	30,6 (29,94)
Median	45,00	33,75	11,50	2,00	36,0	24,0
Min; Max	9; 118	–5; 97	9; 108	–13; 98	10; 89	0; 79
LS-Mittelwert	–	33,404	–	14,941	–	–
95 %-KI	–	23,071; 43,736	–	0,364; 29,518	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0449	–	–
Tag 71						
n	34	33	13	13	4	4
Mittelwert (SD)	51,53 (38,299)	36,33 (34,592)	35,54 (41,339)	18,42 (36,647)	55,5 (24,08)	43,5 (26,30)
Median	53,00	37,00	10,00	3,00	50,0	39,0

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	10; 120	–6; 101	8; 129	–13; 119	33; 89	17; 79
LS-Mittelwert	–	36,239	–	16,020	–	–
95 %-KI	–	25,912; 46,565	–	1,331; 30,710	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0336	–	–
Tag 85						
n	32	31	13	13	5	5
Mittelwert (SD)	54,78 (38,047)	39,45 (33,676)	33,08 (35,596)	10,58 (24,207)	45,4 (28,85)	33,8 (29,61)
Median	54,50	44,00	10,00	2,00	45,0	33,0
Min; Max	10; 126	–5; 106	8; 106	–13; 76	10; 89	0; 79
LS-Mittelwert	–	37,045	–	16,734	–	–
95 %-KI	–	26,700; 47,389	–	1,974; 31,494	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0276	–	–
Tag 99						
n	33	32	13	13	3	3
Mittelwert (SD)	53,42 (36,798)	38,09 (32,800)	40,00 (39,319)	17,04 (32,655)	53,3 (30,99)	40,7 (33,50)
Median	53,00	43,75	15,00	3,00	38,0	26,0
Min; Max	10; 112	–4; 96	10; 109	–13; 98	33; 89	17; 79
LS-Mittelwert	–	36,944	–	15,347	–	–
95 %-KI	–	26,595; 47,293	–	0,497; 30,197	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0432	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 113						
n	32	31	11	11	3	3
Mittelwert (SD)	55,09 (36,440)	39,58 (32,038)	34,36 (35,271)	10,59 (23,077)	60,7 (25,97)	50,0 (26,85)
Median	59,50	49,00	10,00	3,00	55,0	45,0
Min; Max	10; 120	–2; 93	10; 90	–13; 72	38; 89	26; 79
LS-Mittelwert	–	37,212	–	15,264	–	–
95 %-KI	–	26,846; 47,578	–	0,184; 30,344	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0474	–	–
Tag 127						
n	33	32	12	12	5	5
Mittelwert (SD)	55,39 (37,196)	39,91 (33,118)	41,67 (40,953)	19,04 (34,473)	43,4 (28,50)	31,8 (28,94)
Median	53,00	38,50	13,50	4,00	39,0	26,0
Min; Max	10; 122	–3; 95	10; 108	–13; 98	10; 89	0; 79
LS-Mittelwert	–	38,831	–	16,653	–	–
95 %-KI	–	28,462; 49,200	–	1,453; 31,854	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0327	–	–
Tag 141						
n	33	32	12	12	4	4
Mittelwert (SD)	52,58 (36,912)	36,94 (32,258)	38,67 (38,462)	16,04 (30,822)	54,5 (34,08)	42,5 (35,87)
Median	48,00	37,50	12,00	2,50	41,5	29,5

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	10; 115	–4; 94	3; 99	–13; 89	31; 104	17; 94
LS-Mittelwert	–	35,897	–	13,793	–	–
95 %-KI	–	25,519; 46,275	–	–1,555; 29,142	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0766	–	–
Tag 155						
n	31	30	12	12	4	4
Mittelwert (SD)	54,03 (36,088)	38,10 (31,524)	40,58 (43,667)	17,96 (39,397)	30,3 (14,64)	18,3 (14,41)
Median	54,00	39,25	12,50	1,50	33,0	19,0
Min; Max	10; 116	–3; 94	3; 121	–13; 111	10; 45	0; 35
LS-Mittelwert	–	35,994	–	15,842	–	–
95 %-KI	–	25,595; 46,393	–	0,360; 31,323	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0452	–	–
Tag 169						
n	30	29	12	12	3	3
Mittelwert (SD)	52,50 (32,962)	37,38 (28,706)	43,92 (48,262)	21,29 (41,522)	60,0 (26,85)	48,0 (29,61)
Median	53,00	44,00	12,50	3,00	55,0	45,0
Min; Max	10; 114	0; 91	3; 139	–13; 129	36; 89	20; 79
LS-Mittelwert	–	38,082	–	19,299	–	–
95 %-KI	–	27,668; 48,496	–	3,700; 34,898	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0168	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	31	30	12	12	5	5
Mittelwert (SD)	55,35 (37,150)	39,77 (33,094)	43,83 (47,365)	21,21 (40,485)	49,2 (34,69)	37,6 (35,47)
Median	51,00	40,75	13,00	1,50	41,0	29,0
Min; Max	10; 114	–5; 94	2; 119	–13; 108	10; 104	0; 94
LS-Mittelwert	–	39,603	–	19,332	–	–
95 %-KI	–	29,183; 50,023	–	3,628; 35,037	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0173	–	–
Tag 239						
n	19	18	10	10	4	4
Mittelwert (SD)	55,05 (39,358)	38,08 (35,401)	30,00 (36,040)	5,65 (14,495)	48,8 (32,77)	38,3 (32,94)
Median	64,00	43,50	10,00	1,50	48,0	37,0
Min; Max	9; 121	–7; 103	3; 102	–13; 40	10; 89	0; 79
LS-Mittelwert	–	41,501	–	18,520	–	–
95 %-KI	–	30,784; 52,217	–	2,544; 34,497	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0243	–	–
Tag 295						
n	12	11	9	9	3	3
Mittelwert (SD)	50,42 (39,433)	35,59 (40,090)	33,78 (40,745)	7,83 (15,914)	49,7 (39,50)	39,7 (39,50)
Median	46,50	13,50	10,00	3,00	50,0	40,0

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	8; 111	–8; 101	3; 110	–13; 34	10; 89	0; 79
LS-Mittelwert	–	43,092	–	19,343	–	–
95 %-KI	–	31,737; 54,447	–	3,008; 35,678	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0216	–	–
Tag 351						
n	11	10	6	6	2	2
Mittelwert (SD)	54,09 (37,697)	41,20 (39,369)	45,50 (44,613)	12,83 (20,430)	56,5 (65,76)	46,5 (65,76)
Median	65,00	53,50	26,00	5,00	56,5	46,5
Min; Max	9; 104	–7; 94	10; 115	–3; 53	10; 103	0; 93
LS-Mittelwert	–	43,087	–	17,668	–	–
95 %-KI	–	31,065; 55,110	–	0,446; 34,890	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0446	–	–
Tag 407						
n	8	7	5	5	2	2
Mittelwert (SD)	55,25 (42,115)	39,43 (43,135)	43,80 (44,499)	9,00 (18,668)	56,5 (65,76)	46,5 (65,76)
Median	62,00	49,00	16,00	3,00	56,5	46,5
Min; Max	8; 116	–8; 106	10; 104	–3; 42	10; 103	0; 93
LS-Mittelwert	–	45,923	–	13,725	–	–
95 %-KI	–	32,836; 59,011	–	–4,597; 32,046	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,1388	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 463						
n	6	5	3	3	2	2
Mittelwert (SD)	42,83 (38,023)	23,80 (37,124)	40,00 (51,962)	6,67 (11,930)	56,5 (65,76)	46,5 (65,76)
Median	36,00	0,00	10,00	3,00	56,5	46,5
Min; Max	7; 88	–9; 70	10; 100	–3; 20	10; 103	0; 93
LS-Mittelwert	–	48,428	–	19,858	–	–
95 %-KI	–	33,891; 62,965	–	–0,610; 40,326	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0570	–	–
Tag 519						
n	4	3	2	2	1	1
Mittelwert (SD)	54,75 (30,772)	40,00 (35,000)	10,00 (0,000)	0,00 (4,243)	10,0	0,0
Median	67,00	55,00	10,00	0,00	10,0	0,0
Min; Max	10; 75	0; 65	10; 10	–3; 3	10; 10	0; 0
LS-Mittelwert	–	45,681	–	18,735	–	–
95 %-KI	–	28,829; 62,532	–	–4,804; 42,273	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,1174	–	–

Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM mit dem fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und dem fixen, kontinuierlichen Effekt des eGFR-Wertes zur Baseline.

In Tabelle 4-154 sind die eGFR-Werte der Patienten nach geografischer Region innerhalb der initialen Evaluationsperiode und bis zum Ende der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) dargestellt. Zur Baseline betrug die durchschnittliche eGFR der Patienten in Europa 14,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,0, Median = 10,0). Die Patienten aus Ostasien wiesen zur Baseline eine durchschnittliche eGFR von 20,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 21,1, Median = 11,0) auf. Damit lag die eGFR im Durchschnitt in beiden Regionen deutlich unterhalb der Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2, was eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion anzeigt.

Am Ende der initialen Evaluationsperiode betrug die mittlere eGFR der europäischen Patienten 55,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 37,2, Median = 51,0) und hatte sich geschätzt im Mittel statistisch signifikant um 39,6 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [29,2; 50,0], p < 0,0001). Bei den Patienten in Ostasien lag die mittlere eGFR an Tag 183 bei 43,8 mL/min/1,73 m^2 (SD = 47,4, Median = 13,0) und hatte sich geschätzt im Mittel statistisch signifikant um 19,3 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [3,6; 35,0], p = 0,0173). Auch im weiteren Behandlungsverlauf zeigten die europäischen Patienten eine geschätzte statistisch signifikante mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline. Für die Subgruppe der ostasiatischen Patienten lagen nach Tag 239 nur noch Daten von < 10 Patienten vor, sodass eine Interpretation dieser Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist.

In der Subgruppe der Patienten aus Europa wurde somit unter der Behandlung mit Ravulizumab eine numerisch größere Verbesserung der eGFR beobachtet als bei Patienten aus Ostasien. Wie bereits oben beschrieben, sind diese Unterschiede zwischen den Regionen auf generelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung und dem Management von aHUS zurückzuführen und legen daher keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Ravulizumab nahe.

4.3.2.3.3.7.3 Fatigue

Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden post-hoc für die Merkmale Geschlecht (männlich/weiblich), Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) und geografische Region (Europa, Ostasien, Nordamerika) jeweils Subgruppenanalysen für die beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie für die Veränderung zur Baseline und für die Anzahl und den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um die klinische Relevanzschwelle von mindestens 3 Punkten durchgeführt. Dabei wurden die für die Gesamtpopulation der Studie durchgeführten Wirksamkeitsanalysen für jede Subgruppe wiederholt (178).

Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Tabelle 4-155: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	36	–	15	–
Mittelwert (SD)	20,18 (15,292)	–	33,27 (10,938)	–
Median	17,00	–	36,00	–
Min; Max	0; 51	–	5; 47	–
Tag 8				
n	36	34	17	15
Mittelwert (SD)	29,56 (12,668)	8,35 (9,957)	35,67 (9,366)	3,29 (15,240)
Median	29,00	9,00	37,00	2,00
Min; Max	7; 49	-20; 26	17,3333; 50	-23; 44
LS-Mittelwert	–	8,505	–	2,789
95 %-KI	–	5,541; 11,469	–	-2,527; 8,105
p-Wert	–	<0,0001	–	0,2774
Tag 29				
n	35	33	17	15
Mittelwert (SD)	34,90 (13,548)	14,71 (14,486)	42,41 (9,200)	9,20 (13,655)
Median	38,00	15,00	45,00	9,00
Min; Max	0; 52	-11; 46	17; 51	-9; 44
LS-Mittelwert	–	15,765	–	8,700
95 %-KI	–	11,533; 19,996	–	3,559; 13,842
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0029
Tag 71				
n	34	33	16	14
Mittelwert (SD)	40,44 (10,503)	20,92 (16,114)	43,80 (6,544)	10,92 (13,617)
Median	43,50	20,00	46,00	8,75
Min; Max	7; 52	-6; 47	30,3333; 51	-13,6667; 46
LS-Mittelwert	–	20,394	–	10,018
95 %-KI	–	16,441; 24,348	–	6,185; 13,850

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 127				
n	33	31	16	14
Mittelwert (SD)	41,55 (11,043)	23,30 (16,116)	45,00 (9,784)	11,14 (13,789)
Median	45,00	25,00	49,00	9,00
Min; Max	4; 52	-13; 49	11; 52	-13; 47
LS-Mittelwert	–	21,790	–	11,337
95 %-KI	–	17,864; 25,717	–	5,656; 17,017
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0008
Tag 183				
n	32	30	16	14
Mittelwert (SD)	41,47 (9,791)	22,38 (17,147)	45,63 (5,655)	12,21 (11,729)
Median	44,00	23,50	47,00	10,00
Min; Max	12; 52	-16; 48	30; 51	-2; 46
LS-Mittelwert	–	21,679	–	12,347
95 %-KI	–	17,537; 25,822	–	9,148; 15,546
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 351				
n	10	9	9	7
Mittelwert (SD)	44,40 (9,698)	19,61 (14,856)	41,89 (5,798)	5,71 (6,873)
Median	48,50	24,00	43,00	4,00
Min; Max	21; 52	-17; 32,4545	30; 49	-1; 20
LS-Mittelwert	–	22,620	–	10,240
95 %-KI	–	19,337; 25,902	–	7,563; 12,917
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline beinhaltete.

Die beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die Veränderung zur Baseline im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Geschlecht sind in Tabelle 4-155 dargestellt. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger

Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in der Subgruppe der Patientinnen 20,2 Punkte (SD = 15,3, Median = 17,0) und in der Subgruppe der Patienten 33,3 Punkte (SD = 10,9, Median = 36,0).

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab bei beiden Geschlechtern im Mittel ein statistisch signifikanter Anstieg der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline und damit eine Verbesserung der Fatigue. So lag der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der Patientinnen an Tag 183 bei 41,5 Punkten (SD = 9,8, Median = 44,0) und hatte sich im Mittel signifikant um 21,7 Punkte (95 %-KI = [17,5; 25,8], $p < 0,0001$) verbessert. Bei den Patienten betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 45,6 Punkte (SD = 5,7, Median = 47,0). Die mittlere geschätzte Verbesserung betrug 12,3 Punkte (95 %-KI = [9,1; 15,5]) und war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Damit wiesen beide Subgruppen am Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 vergleichbare FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte auf.

Tabelle 4-156: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	**Männlich (N = 19)**
Tag 8		
n/m	25/34	6/15
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	73,5 (55,6; 87,1)	40,0 (16,3; 67,7)
Tag 29		
n/m	26/33	11/15
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	78,8 (61,1; 91,0)	73,3 (44,9; 92,2)
Tag 71		
n/m	27/33	11/14
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	81,8 (64,5; 93,0)	78,6 (49,2; 95,3)
Tag 127		
n/m	26/31	11/14
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	83,9 (66,3; 94,5)	78,6 (49,2; 95,3)
Tag 183		
n/m	25/30	12/14

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	Männlich (N = 19)
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	83,3 (65,3; 94,4)	85,7 (57,2; 98,2)
Tag 351		
n/m	8/9	5/7
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	88,9 (51,8; 99,7)	71,4 (29,0; 96,3)
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.		

In Tabelle 4-156 ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Geschlecht dargestellt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war bei den Patientinnen unter Ravulizumab-Behandlung bei 83,3 % (25/30 Patientinnen, 95 %-KI = [65,3; 94,4]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Bei den Patienten betrug der Anteil an Respondern 85,7 % (12/14 Patienten, 95 %-KI = [57,2; 98,2]). An Tag 351 der Extensionsperiode war jeweils ein ähnlich hoher Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue zu beobachten, sodass insgesamt unter der Behandlung mit Ravulizumab unabhängig vom Geschlecht ein hoher Anteil an Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue zeigte.

Subgruppenanalysen nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Tabelle 4-157: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	33	–	13	–	5	–
Mittelwert (SD)	23,20 (14,732)	–	30,08 (15,924)	–	13,80 (12,872)	–
Median	24,00	–	36,00	–	17,00	–
Min; Max	0; 51	–	0; 49	–	0; 29	–
Tag 8						
n	34	32	15	13	4	4
Mittelwert (SD)	31,48 (12,869)	7,85 (12,207)	33,40 (10,656)	4,00 (12,603)	24,75 (7,320)	7,50 (6,455)
Median	33,00	9,00	37,00	1,00	25,50	6,00
Min; Max	7; 49	-20; 44	12; 50	-23; 26	17; 31	2; 16
LS-Mittelwert	–	7,271	–	4,328	–	–
95 %-KI	–	3,421; 11,121	–	0,093; 8,562	–	–
p-Wert	–	0,0006	–	0,0455	–	–
Tag 29						
n	33	31	14	12	5	5
Mittelwert (SD)	37,16 (13,050)	14,01 (12,784)	42,64 (6,968)	11,58 (15,963)	23,80 (14,567)	10,00 (21,401)
Median	40,00	14,00	43,50	7,00	28,00	9,00

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0; 52	-8; 44	28; 52	-9; 46	6; 38	-11; 35
LS-Mittelwert	–	14,006	–	12,860	–	–
95 %-KI	–	9,885; 18,127	–	8,550; 17,169	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–
Tag 71						
n	32	31	14	12	4	4
Mittelwert (SD)	41,83 (10,835)	19,29 (14,625)	42,38 (6,196)	12,78 (18,855)	36,00 (6,633)	23,00 (17,301)
Median	46,00	18,00	44,50	12,00	35,00	20,50
Min; Max	7; 52	-2; 46	30,3333; 50	-13,6667; 47	29; 45	6; 45
LS-Mittelwert	–	18,288	–	12,560	–	–
95 %-KI	–	14,630; 21,946	–	8,251; 16,870	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–
Tag 127						
n	33	31	12	10	4	4
Mittelwert (SD)	41,88 (12,592)	19,08 (15,726)	45,25 (3,934)	17,30 (17,359)	41,50 (6,245)	28,50 (19,841)
Median	47,00	22,00	45,00	12,50	41,50	27,00
Min; Max	4; 52	-13; 47	38; 50	0; 48	34; 49	11; 49
LS-Mittelwert	–	19,093	–	15,241	–	–
95 %-KI	–	15,085; 23,100	–	10,620; 19,861	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	32	30	12	10	4	4
Mittelwert (SD)	42,16 (10,081)	18,38 (15,237)	45,58 (4,337)	18,20 (18,624)	40,25 (6,994)	27,25 (19,653)
Median	45,50	21,00	47,00	16,50	41,00	26,00
Min; Max	12; 52	-16; 47	36; 51	-5; 48	31; 48	9; 48
LS-Mittelwert	–	18,971	–	16,371	–	–
95 %-KI	–	15,450; 22,492	–	11,598; 21,145	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–
Tag 351						
n	14	13	5	3	–	–
Mittelwert (SD)	44,36 (8,820)	15,03 (14,311)	40,00 (4,000)	7,00 (9,849)	–	–
Median	48,00	20,00	39,00	4,00	–	–
Min; Max	21; 52	-17; 32,4545	35; 45	-1; 18	–	–
LS-Mittelwert	–	19,130	–	9,513	–	–
95 %-KI	–	15,428; 22,832	–	1,849; 17,176	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0160	–	–

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline beinhaltete.

In Tabelle 4-157 sind die FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in der Subgruppe der Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren 23,2 Punkte (SD = 14,7, Median = 24,0) und in der Subgruppe der Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren 30,1 Punkte (SD = 15,9, Median = 36,0). Somit zeigte sich in diesen beiden Altersgruppen zur Baseline im Durchschnitt jeweils eine mittlere Ausprägung der Fatigue. Der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der ≥ 65-Jährigen lag zur Baseline bei 13,8 Punkten (SD = 12,9, Median = 17,0). Da die Subgruppe der ≥ 65-jährigen Patienten nur 7 Patienten umfasste und im Studienverlauf lediglich von 5 Patienten Daten vorlagen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe jedoch limitiert.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab in allen drei Altersgruppen im Mittel ein Anstieg der Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline und damit eine Verbesserung der Fatigue. So lag der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 bei den Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren bei 42,2 Punkten (SD = 10,1, Median = 45,5) und hatte sich geschätzt im Mittel signifikant um 19,0 Punkte (95 %-KI = [15,5; 22,5], p < 0,0001) verbessert. Bei den Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 45,6 Punkte (SD = 4,3, Median = 47,0). Die geschätzte mittlere Verbesserung relativ zur Baseline war statistisch signifikant und betrug 16,4 Punkte (95 %-KI = [11,6; 21,1], p < 0,0001). Damit wiesen die Patienten dieser beiden Altersgruppen am Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 vergleichbare FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte auf.

Tabelle 4-158: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	**Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311**		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 7)**
Tag 8			
n/m	23/32	5/13	3/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	71,9 (53,3; 86,3)	38,5 (13,9; 68,4)	75,0 (19,4; 99,4)
Tag 29			
n/m	25/31	9/12	3/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	80,6 (62,5; 92,5)	75,0 (42,8; 94,5)	60,0 (14,7; 94,7)
Tag 71			
n/m	26/31	8/12	4/4

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 7)**
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	83,9 (66,3; 94,5)	66,7 (34,9; 90,1)	100,0 (39,8; 100,0)
Tag 127			
n/m	26/31	7/10	4/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	83,9 (66,3; 94,5)	70,0 (34,8; 93,3)	100,0 (39,8; 100,0)
Tag 183			
n/m	25/30	8/10	4/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	83,3 (65,3; 94,4)	80,0 (44,4; 97,5)	100,0 (39,8; 100,0)
Tag 351			
n/m	11/13	2/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	84,6 (54,6; 98,1)	66,7 (09,4; 99,2)	–

Zur besseren Übersicht wurden die Visiten der Studie C10-004 ab Tag 1 statt ab Tag 0 gezählt.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-158 ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt. Da in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre nur Daten von maximal 5 Patienten vorlagen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert.

Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war bei den Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren unter Ravulizumab-Behandlung bei 83,3 % (25/30 Patienten, 95 %-KI = [65,3; 94,4]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Bei den Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahre betrug der Anteil an Respondern 80,0 % (95 %-KI = [44,4; 97,5]). Auch alle 4 Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre (100,0 %, 95 %-KI = [39,8; 100,0]), von denen an Tag 183 Daten vorlagen, zeigten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue. In der Extensionsperiode an Tag 351 lag der Anteil der Responder bei den Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren bei 84,6 % (11/13 Patienten, 95 %-KI = [54,6; 98,1]), sodass der hohe Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue auch in der Extensionsperiode bestehen blieb. In der Altersgruppe der 45- bis < 65-Jährigen waren zu diesem Zeitpunkt nur noch Daten von 3

Patienten verfügbar, sodass die Aussagekraft dieser Ergebnisse limitiert ist. Insgesamt war somit unter Ravulizumab-Behandlung in allen drei Altersgruppen bei einem ähnlich hohen Anteil an Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue im Vergleich zur Baseline zu beobachten.

Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline)

Tabelle 4-159: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline												
n	–	–	3	–	1	–	2	–	9	–	35	–
Mittelwert (SD)	–	–	22,00 (16,093)	–	41,00 (NA)	–	18,00 (21,213)	–	32,00 (17,550)	–	22,23 (14,477)	–
Median	–	–	24,00	–	41,00	–	18,00	–	38,00	–	22,00	–
Min; Max	–	–	5; 37	–	41; 41	–	3; 33	–	6; 51	–	0; 44	–
Tag 8												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	37	33
Mittelwert (SD)	–	–	42,67 (8,505)	20,67 (20,207)	38,00 (NA)	-3,00 (NA)	29,50 (20,506)	11,50 (0,707)	34,11 (10,948)	2,11 (12,574)	29,65 (12,039)	6,28 (10,397)
Median	–	–	46,00	9,00	38,00	-3,00	29,50	11,50	30,00	-1,00	31,00	7,00
Min; Max	–	–	33; 49	9; 44	38; 38	-3; -3	15; 44	11; 12	18; 49	-20; 24	7; 50	-23; 26
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6,223
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2,887; 9,559

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,0006
Tag 29												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	8	8	37	33
Mittelwert (SD)	–	–	49,33 (2,517)	27,33 (14,978)	50,00 (NA)	9,00 (NA)	42,50 (13,435)	24,50 (7,778)	40,63 (11,538)	5,38 (7,855)	34,79 (12,965)	12,42 (14,811)
Median	–	–	49,00	23,00	50,00	9,00	42,50	24,50	44,00	4,00	38,00	10,00
Min; Max	–	–	47; 52	15; 44	50; 50	9; 9	33; 52	19; 30	15; 52	-3; 18	0; 51	-11; 46
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	12,637
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8,351; 16,924
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 71												
n	–	–	2	2	1	1	2	2	9	9	35	32
Mittelwert (SD)	–	–	49,50 (2,121)	35,00 (15,556)	51,00 (NA)	10,00 (NA)	50,00 (1,414)	32,00 (19,799)	42,33 (10,137)	10,33 (13,991)	39,94 (9,537)	17,99 (15,848)
Median	–	–	49,50	35,00	51,00	10,00	50,00	32,00	44,00	8,00	42,00	16,50
Min; Max	–	–	48; 51	24; 46	51; 51	10; 10	49; 51	18; 46	18; 50	-6; 36	7; 52	-13,6667; 47

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	16,995
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	13,358; 20,631
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 127												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	8	8	34	30
Mittelwert (SD)	–	–	49,67 (2,082)	27,67 (18,148)	51,00 (NA)	10,00 (NA)	49,00 (1,414)	31,00 (22,627)	44,63 (7,999)	14,00 (13,898)	40,88 (11,757)	19,40 (16,888)
Median	–	–	49,00	25,00	51,00	10,00	49,00	31,00	47,50	12,00	44,00	22,00
Min; Max	–	–	48; 52	11; 47	51; 51	10; 10	48; 50	15; 47	26; 50	-1; 37	4; 52	-13; 49
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	18,618
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	14,523; 22,713
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 183												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	7	7	34	30
Mittelwert (SD)	–	–	47,33 (3,512)	25,33 (19,604)	50,00 (NA)	9,00 (NA)	50,50 (0,707)	32,50 (20,506)	42,43 (9,181)	8,29 (19,259)	41,68 (9,174)	20,03 (14,691)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Median	–	–	47,00	23,00	50,00	9,00	50,50	32,50	45,00	-2,00	43,50	20,50
Min; Max	–	–	44; 51	7; 46	50; 50	9; 9	50; 51	18; 47	22; 49	-16; 34	12; 52	-5; 48
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	19,470
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	16,178; 22,763
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 351												
n	–	–	2	2	–	–	–	–	2	2	14	11
Mittelwert (SD)	–	–	48,00 (5,657)	17,50 (3,536)	–	–	–	–	34,50 (19,092)	-8,00 (12,728)	43,36 (6,308)	15,00 (11,375)
Median	–	–	48,00	17,50	–	–	–	–	34,50	-8,00	44,00	18,00
Min; Max	–	–	44; 52	15; 20	–	–	–	–	21; 48	-17; 1	30; 52	-1; 32
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	18,037
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	14,454; 21,619
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline beinhaltete.												

In Tabelle 4-159 sind die FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte nach CKD-Stadium zur Baseline dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in der größten Subgruppe der Patienten mit CKD-Stadium 5 22,2 Punkte (SD = 14,5, Median = 22,0). Somit zeigte sich in dieser Subgruppe eine mittlere Ausprägung der Fatigue zur Baseline. Da in den Subgruppen der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 2, 3a, 3b und 4 entsprechenden eGFR nur maximal 9 Patienten eingeschlossen waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppen limitiert.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab in der Subgruppe der Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR im Mittel ein statistisch signifikanter Anstieg der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline um 19,5 Punkte (95 %-KI = [16,2; 22,8], $p < 0,0001$). Der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert dieser Subgruppe hatte sich damit auf 41,7 Punkte (SD = 9,2, Median = 43,5) verbessert. Diese Verbesserung der Fatigue im Vergleich zur Baseline blieb auch in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 erhalten. So zeigte sich an Tag 351 der Ravulizumab-Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um im Mittel geschätzt 18,0 Punkte (95 %-KI = [14,5; 21,6], $p < 0,0001$) auf 43,4 Punkte (SD = 6,3, Median = 44,0).

Tabelle 4-160: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Tag 8						
n/m	–	3/3	0/1	2/2	3/9	22/33
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (29,2; 100,0)	0,0 (0,0; 97,5)	100,0 (15,8; 100,0)	33,3 (7,5; 70,1)	66,7 (48,2; 82,0)
Tag 29						
n/m	–	3/3	1/1	2/2	5/8	25/33
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	62,5 (24,5; 91,5)	75,8 (57,7; 88,9)
Tag 71						
n/m	–	2/2	1/1	2/2	5/9	27/32
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	55,6 (21,2; 86,3)	84,4 (67,2; 94,7)
Tag 127						
n/m	–	3/3	1/1	2/2	5/8	25/30
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	62,5 (24,5; 91,5)	83,3 (65,3; 94,4)
Tag 183						
n/m	–	3/3	1/1	2/2	3/7	27/30
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	42,9 (9,9; 81,6)	90,0 (73,5; 97,9)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Tag 351						
n/m	–	2/2	–	–	0/2	10/11
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (15,8; 100,0)	–	–	0,0 (0,0; 84,2)	90,9 (58,7; 99,8)
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.						

In Tabelle 4-160 ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) dargestellt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war bei den Patienten der größten Subgruppe mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR unter Ravulizumab Behandlung bei 90,0 % (27/30 Patienten, 95 %-KI = [73,5; 97,9]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. In der Extensionsperiode an Tag 351 lag der Anteil an Respondern in dieser Subgruppe immer noch bei 90,9 % (10/11 Patienten, 95 %-KI = [58,7; 99,8]), sodass bei diesen Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline eine andauernde klinisch relevante Verbesserung der Fatigue zu beobachten war. Da in den Subgruppen der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 2, 3a, 3b bzw. 4 entsprechenden eGFR nur Daten von maximal 9 Patienten vorlagen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppen limitiert.

Subgruppenanalysen nach geografischer Region

Tabelle 4-161: FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	31	–	15	–	5	–
Mittelwert (SD)	20,66 (15,358)	–	32,20 (11,694)	–	20,40 (17,771)	–
Median	22,00	–	37,00	–	17,00	–
Min; Max	0; 51	–	10; 47	–	1; 49	–
Tag 8						
n	33	29	15	15	5	5
Mittelwert (SD)	30,09 (12,685)	8,30 (13,299)	34,56 (9,813)	2,36 (7,867)	31,80 (13,682)	11,40 (11,216)
Median	30,00	9,00	33,00	2,00	39,00	16,00
Min; Max	7; 49	-23; 44	17,3333; 50	-16,6667; 12	17; 45	-4; 24
LS-Mittelwert	–	8,182	–	2,128	–	–
95 %-KI	–	4,137; 12,228	–	-2,058; 6,313	–	–
p-Wert	–	0,0001	–	0,3109	–	–
Tag 29						
n	33	29	15	15	4	4
Mittelwert (SD)	37,07 (12,048)	16,29 (14,659)	37,00 (14,957)	4,80 (10,414)	41,00 (11,633)	19,75 (14,127)
Median	40,00	16,00	43,00	5,00	42,50	20,50

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0; 52	-9; 46	6; 52	-11; 23	27; 52	3; 35
LS-Mittelwert	–	16,246	–	4,572	–	–
95 %-KI	–	12,211; 20,281	–	0,387; 8,758	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0330	–	–
Tag 71						
n	32	29	13	13	5	5
Mittelwert (SD)	41,90 (9,942)	22,04 (16,949)	40,77 (8,662)	7,77 (9,842)	41,00 (10,344)	20,60 (12,542)
Median	45,00	20,00	43,00	6,00	42,00	28,00
Min; Max	7; 51	-13,6667; 47	18; 50	-6; 27	29; 52	1; 30
LS-Mittelwert	–	21,062	–	7,514	–	–
95 %-KI	–	17,027; 25,098	–	3,122; 11,907	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0012	–	–
Tag 127						
n	32	28	12	12	5	5
Mittelwert (SD)	42,00 (12,284)	21,91 (18,338)	43,58 (7,549)	11,92 (8,262)	44,80 (5,357)	24,40 (14,893)
Median	46,00	23,00	46,00	11,00	43,00	27,00
Min; Max	4; 52	-13; 49	26; 51	2; 28	40; 51	1; 42
LS-Mittelwert	–	21,828	–	10,274	–	–
95 %-KI	–	17,758; 25,899	–	5,681; 14,866	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	31	27	12	12	5	5
Mittelwert (SD)	42,42 (10,372)	21,57 (17,089)	43,25 (5,659)	11,58 (11,920)	44,60 (2,881)	24,20 (17,123)
Median	47,00	21,00	44,50	9,50	44,00	30,00
Min; Max	12; 52	-16; 48	31; 51	-4; 34	41; 48	-5; 40
LS-Mittelwert	–	22,148	–	10,513	–	–
95 %-KI	–	18,011; 26,285	–	5,844; 15,181	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–
Tag 351						
n	11	8	6	6	2	2
Mittelwert (SD)	41,91 (9,534)	15,56 (17,733)	46,50 (3,937)	8,33 (7,528)	40,50 (7,778)	21,00 (4,243)
Median	43,00	23,50	46,50	5,50	40,50	21,00
Min; Max	21; 52	-17; 32,4545	41; 52	1; 20	35; 46	18; 24
LS-Mittelwert	–	21,619	–	11,128	–	–
95 %-KI	–	15,394; 27,844	–	4,889; 17,366	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0007	–	–

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline beinhaltete.

In Tabelle 4-161 sind die FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte nach geografischer Region dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in der Subgruppe der Patienten in Europa 20,7 Punkte (SD = 15,4, Median = 22,0) und in der Subgruppe der Patienten in Ostasien 32,2 Punkte (SD = 11,7, Median = 37,0). Da in der Subgruppe der Patienten in Nordamerika nur 6 Patienten enthalten waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab sowohl bei Patienten in Europa als auch bei Patienten in Ostasien im Mittel ein statistisch signifikanter Anstieg der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline und damit eine signifikante Verbesserung der Fatigue. So lag der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 bei den europäischen Patienten bei 42,4 Punkten (SD = 10,4, Median = 47,0) und hatte sich im Mittel geschätzt um 22,1 Punkte (95 %-KI = [18,0; 26,3], p < 0,0001) verbessert. Bei den Patienten in Ostasien lag der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 bei 43,3 Punkten (SD = 5,7, Median = 44,5) und die geschätzte durchschnittliche Verbesserung betrug 10,5 Punkte (95 %-KI = [5,8; 15,2], p < 0,0001). Damit wiesen die Patienten dieser beiden Regionen am Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 vergleichbare FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte auf.

Tabelle 4-162: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab), nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Tag 8			
n/m	20/29	7/15	4/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	69,0 (49,2; 84,7)	46,7 (21,3; 73,4)	80,0 (28,4; 99,5)
Tag 29			
n/m	24/29	9/15	4/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	82,8 (64,2; 94,2)	60,0 (32,3; 83,7)	100,0 (39,8; 100,0)
Tag 71			
n/m	25/29	9/13	4/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	86,2 (68,3; 96,1)	69,2 (38,6; 90,9)	80,0 (28,4; 99,5)
Tag 127			
n/m	23/28	10/12	4/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	82,1 (63,1; 93,9)	83,3 (51,6; 97,9)	80,0 (28,4; 99,5)

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Tag 183			
n/m	24/27	9/12	4/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	88,9 (70,8; 97,6)	75,0 (42,8; 94,5)	80,0 (28,4; 99,5)
Tag 351			
n/m	6/8	5/6	2/2
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	75,0 (34,9; 96,8)	83,3 (35,9; 99,6)	100,0 (15,8; 100,0)

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-162 ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach geografischer Region dargestellt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war bei den Patienten aus Europa unter Ravulizumab-Behandlung bei 88,9 % (24/27 Patienten, 95 %-KI = [70,8; 97,6]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Bei den Patienten aus Ostasien betrug der Anteil an Respondern 75,0 % (9/12 Patienten, 95 %-KI = [42,8; 94,5]). Somit war in beiden Regionen bei einem ähnlich hohen Anteil an Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue zu beobachten.

4.3.2.3.3.7.4 Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome

Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden post-hoc für die Merkmale Geschlecht (männlich/weiblich), Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) und geografische Region (Europa, Ostasien, Nordamerika) jeweils deskriptive Subgruppenanalysen für die Anzahl und den Anteil an Patienten, die in der initialen Evaluationsperiode und in der Extensionsperiode anhand des aHUS-Symptomfragebogens vom jeweiligen Krankheitsanzeichen oder Symptom berichteten, durchgeführt (179).

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Tabelle 4-163: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	Männlich (N = 19)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Baseline	**n = 37**	**n = 16**
Gelbfärbung der Augen	13 (35,1)	3 (18,8)
Brustschmerzen	11 (29,7)	2 (12,5)
Kurzatmigkeit	22 (59,5)	6 (37,5)
Kopfschmerzen	22 (67,6)	9 (56,3)
Verwirrtheit	10 (27,0)	1 (6,3)
Reizbarkeit	13 (35,1)	4 (25,0)
Angst	18 (48,6)	6 (37,5)
Schwächegefühl	28 (75,7)	9 (56,3)
Fatigue	30 (81,1)	9 (56,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	19 (51,4)	4 (25,0)
Abdominelle Schmerzen	14 (37,8)	6 (37,5)
Übelkeit/ Erbrechen	26 (70,3)	6 (37,5)
Diarrhoe	10 (27,0)	2 (12,5)
Schwellungen	24 (64,9)	8 (50,0)
Tag 8	**n = 37**	**n = 17**
Gelbfärbung der Augen	3 (8,1)	1 (5,9)
Brustschmerzen	9 (24,3)	1 (5,9)
Kurzatmigkeit	19 (51,4)	3 (17,6)
Kopfschmerzen	19 (51,4)	4 (23,5)
Verwirrtheit	3 (8,1)	2 (11,8)
Reizbarkeit	4 (10,8)	2 (11,8)
Angst	17 (45,9)	3 (17,6)
Schwächegefühl	24 (64,9)	7 (41,2)
Fatigue	27 (73,0)	10 (58,8)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	6 (16,2)	1 (5,9)
Abdominelle Schmerzen	8 (21,6)	2 (11,8)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	Männlich (N = 19)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Übelkeit/ Erbrechen	17 (45,9)	2 (11,8)
Diarrhoe	9 (24,3)	3 (17,6)
Schwellungen	13 (35,1)	4 (23,5)
Tag 15	**n = 37**	**n = 17**
Gelbfärbung der Augen	1 (2,7)	–
Brustschmerzen	5 (13,5)	–
Kurzatmigkeit	16 (43,2)	2 (11,8)
Kopfschmerzen	12 (32,4)	2 (11,8)
Verwirrtheit	4 (10,8)	–
Reizbarkeit	2 (5,4)	–
Angst	11 (29,7)	1 (5,9)
Schwächegefühl	21 (56,8)	4 (23,5)
Fatigue	25 (67,6)	6 (35,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	6 (16,2)	1 (5,9)
Abdominelle Schmerzen	4 (10,8)	4 (23,5)
Übelkeit/ Erbrechen	13 (35,1)	2 (11,8)
Diarrhoe	7 (18,9)	2 (11,8)
Schwellungen	12 (32,4)	3 (17,6)
Tag 22	**n = 36**	**n = 16**
Gelbfärbung der Augen	1 (2,8)	–
Brustschmerzen	1 (2,8)	2 (12,5)
Kurzatmigkeit	13 (36,1)	4 (25,0)
Kopfschmerzen	15 (41,7)	1 (6,3)
Verwirrtheit	2 (5,6)	–
Reizbarkeit	4 (11,1)	1 (6,3)
Angst	12 (33,3)	2 (12,5)
Schwächegefühl	16 (44,4)	4 (25,0)
Fatigue	25 (69,4)	5 (31,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	10 (27,8)	2 (12,5)
Abdominelle Schmerzen	1 (2,8)	1 (6,3)
Übelkeit/ Erbrechen	12 (33,3)	2 (12,5)
Diarrhoe	5 (13,9)	1 (6,3)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	**Männlich (N = 19)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Schwellungen	6 (16,7)	5 (31,3)
Tag 29	**n = 35**	**n = 17**
Gelbfärbung der Augen	2 (5,7)	–
Brustschmerzen	6 (17,1)	3 (17,6)
Kurzatmigkeit	8 (22,9)	4 (23,5)
Kopfschmerzen	14 (40,0)	3 (17,6)
Verwirrtheit	1 (2,9)	–
Reizbarkeit	3 (8,6)	1 (5,9)
Angst	9 (25,7)	1 (5,9)
Schwächegefühl	19 (54,3)	5 (29,4)
Fatigue	23 (65,7)	5 (29,4)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	7 (20,0)	4 (23,5)
Abdominelle Schmerzen	6 (17,1)	2 (11,8)
Übelkeit/ Erbrechen	11 (31,4)	1 (5,9)
Diarrhoe	9 (25,7)	1 (5,9)
Schwellungen	10 (28,6)	4 (23,5)
Tag 43	**n = 35**	**n = 16**
Brustschmerzen	3 (8,6)	–
Kurzatmigkeit	5 (14,3)	2 (12,5)
Kopfschmerzen	10 (28,6)	2 (12,5)
Reizbarkeit	2 (5,7)	1 (6,3)
Angst	9 (25,7)	2 (12,5)
Schwächegefühl	15 (42,9)	5 (31,3)
Fatigue	25 (71,4)	5 (31,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	4 (11,4)	2 (12,5)
Abdominelle Schmerzen	2 (5,7)	1 (6,3)
Übelkeit/ Erbrechen	10 (28,6)	2 (12,5)
Diarrhoe	4 (11,4)	–
Schwellungen	8 (22,9)	3 (18,8)
Tag 57	**n = 35**	**n = 17**
Brustschmerzen	1 (2,9)	1 (5,9)
Kurzatmigkeit	6 (17,1)	2 (5,9)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	Männlich (N = 19)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Kopfschmerzen	11 (31,4)	4 (23,5)
Verwirrtheit	2 (5,7)	–
Reizbarkeit	6 (17,1)	1 (5,9)
Angst	7 (20,0)	1 (5,9)
Schwächegefühl	11 (31,4)	6 (35,3)
Fatigue	22 (62,9)	4 (23,5)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	8 (22,9)	2 (11,8)
Abdominelle Schmerzen	2 (5,7)	1 (5,9)
Übelkeit/ Erbrechen	4 (11,4)	2 (11,8)
Diarrhoe	3 (8,6)	1 (5,9)
Schwellungen	7 (20,0)	2 (11,8)
Tag 71	**n = 35**	**n = 17**
Brustschmerzen	5 (14,3)	–
Kurzatmigkeit	7 (20,0)	1 (5,9)
Kopfschmerzen	11 (31,4)	4 (23,5)
Verwirrtheit	2 (5,7)	–
Reizbarkeit	3 (8,6)	–
Angst	6 (17,1)	2 (11,8)
Schwächegefühl	8 (22,9)	4 (23,5)
Fatigue	20 (57,1)	6 (35,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	5 (14,3)	1 (5,9)
Abdominelle Schmerzen	3 (8,6)	2 (11,8)
Übelkeit/ Erbrechen	4 (11,4)	2 (11,8)
Diarrhoe	5 (14,3)	2 (11,8)
Schwellungen	8 (22,9)	3 (17,6)
Tag 85	**n = 36**	**n = 14**
Brustschmerzen	1 (2,8)	–
Kurzatmigkeit	9 (25,0)	–
Kopfschmerzen	15 (41,7)	3 (21,4)
Verwirrtheit	4 (11,1)	–
Reizbarkeit	3 (8,3)	–
Angst	4 (11,1)	1 (7,1)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	Männlich (N = 19)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Schwächegefühl	13 (36,1)	2 (14,3)
Fatigue	22 (61,1)	2 (14,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	4 (11,1)	–
Abdominelle Schmerzen	4 (11,1)	–
Übelkeit/ Erbrechen	3 (8,3)	2 (14,3)
Diarrhoe	4 (11,1)	1 (7,1)
Schwellungen	11 (30,6)	1 (7,1)
Tag 99	**n = 34**	**n = 15**
Brustschmerzen	3 (8,8)	–
Kurzatmigkeit	7 (20,6)	1 (6,7)
Kopfschmerzen	10 (29,4)	5 (33,3)
Verwirrtheit	1 (2,9)	–
Reizbarkeit	2 (5,9)	–
Angst	4 (11,8)	–
Schwächegefühl	12 (35,3)	2 (13,3)
Fatigue	18 (52,9)	4 (26,7)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	3 (8,8)	–
Abdominelle Schmerzen	2 (5,9)	2 (13,3)
Übelkeit/ Erbrechen	4 (11,8)	3 (20,0)
Diarrhoe	4 (11,8)	–
Schwellungen	6 (17,6)	1 (6,7)
Tag 113	**n = 33**	**n = 14**
Kurzatmigkeit	3 (9,1)	–
Kopfschmerzen	12 (36,4)	2 (14,3)
Verwirrtheit	1 (3,0)	–
Reizbarkeit	3 (9,1)	–
Angst	6 (18,2)	–
Schwächegefühl	9 (27,3)	2 (14,3)
Fatigue	17 (51,5)	2 (14,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,0)	1 (7,1)
Abdominelle Schmerzen	3 (9,1)	1 (7,1)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	**Männlich (N = 19)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Übelkeit/ Erbrechen	6 (18,2)	2 (14,3)
Diarrhoe	3 (9,1)	–
Schwellungen	6 (18,2)	–
Tag 127	**n = 34**	**n = 16**
Kurzatmigkeit	7 (20,6)	–
Kopfschmerzen	14 (41,2)	3 (18,8)
Verwirrtheit	1 (2,9)	–
Reizbarkeit	4 (11,8)	–
Angst	9 (26,5)	1 (6,3)
Schwächegefühl	9 (26,5)	2 (12,5)
Fatigue	20 (58,8)	2 (12,5)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	3 (8,8)	–
Abdominelle Schmerzen	6 (17,6)	2 (12,5)
Übelkeit/ Erbrechen	5 (14,7)	1 (6,3)
Diarrhoe	6 (17,6)	1 (6,3)
Schwellungen	5 (14,7)	–
Tag 141	**n = 33**	**n = 16**
Kurzatmigkeit	7 (21,2)	–
Kopfschmerzen	18 (54,5)	1 (6,3)
Verwirrtheit	1 (3,0)	–
Reizbarkeit	3 (9,1)	1 (6,3)
Angst	7 (21,2)	2 (12,5)
Schwächegefühl	11 (33,3)	2 (12,5)
Fatigue	22 (66,7)	3 (18,8)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (6,1)	–
Abdominelle Schmerzen	3 (9,1)	2 (12,5)
Übelkeit/ Erbrechen	8 (24,2)	2 (12,5)
Diarrhoe	6 (18,2)	–
Schwellungen	4 (12,1)	–
Tag 155	**n = 31**	**n = 15**
Brustschmerzen	1 (3,2)	1 (6,7)
Kurzatmigkeit	5 (16,1)	–

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	**Männlich (N = 19)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Kopfschmerzen	16 (51,6)	1 (6,7)
Verwirrtheit	1 (3,2)	–
Reizbarkeit	3 (9,7)	–
Angst	6 (19,4)	1 (6,7)
Schwächegefühl	11 (35,5)	–
Fatigue	20 (64,5)	2 (13,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,2)	–
Abdominelle Schmerzen	5 (16,1)	4 (26,7)
Übelkeit/ Erbrechen	3 (9,7)	1 (6,7)
Diarrhoe	3 (9,7)	–
Schwellungen	6 (19,4)	–
Tag 169	**n = 31**	**n = 16**
Brustschmerzen	1 (3,2)	–
Kurzatmigkeit	5 (16,1)	–
Kopfschmerzen	16 (51,6)	–
Verwirrtheit	2 (6,5)	–
Reizbarkeit	2 (6,5)	1 (6,3)
Angst	6 (19,4)	2 (12,5)
Schwächegefühl	10 (32,3)	2 (12,5)
Fatigue	18 (58,1)	2 (12,5)
Abdominelle Schmerzen	3 (9,7)	1 (6,3)
Übelkeit/ Erbrechen	2 (6,5)	–
Diarrhoe	4 (12,9)	–
Schwellungen	4 (12,9)	–
Tag 183	**n = 32**	**n = 16**
Brustschmerzen	1 (3,1)	–
Kurzatmigkeit	5 (15,6)	–
Kopfschmerzen	17 (53,1)	3 (18,8)
Verwirrtheit	2 (6,3)	–
Reizbarkeit	3 (9,4)	–
Angst	7 (21,9)	1 (6,3)
Schwächegefühl	11 (34,4)	1 (6,3)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	**Männlich (N = 19)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Fatigue	17 (53,1)	2 (12,5)
Abdominelle Schmerzen	4 (12,5)	2 (12,5)
Übelkeit/ Erbrechen	4 (12,5)	–
Diarrhoe	5 (15,6)	–
Schwellungen	4 (12,5)	–
Tag 239	**n = 21**	**n = 12**
Gelbverfärbung der Augen	–	1 (8,3)
Brustschmerzen	–	1 (8,3)
Kurzatmigkeit	1 (4,8)	2 (16,7)
Kopfschmerzen	10 (47,6)	2 (16,7)
Verwirrtheit	1 (4,8)	–
Reizbarkeit	2 (9,5)	1 (8,3)
Angst	6 (28,6)	1 (8,3)
Schwächegefühl	3 (14,3)	2 (16,7)
Fatigue	9 (42,9)	3 (25,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (9,5)	–
Abdominelle Schmerzen	1 (4,8)	2 (16,7)
Übelkeit/ Erbrechen	1 (4,8)	2 (16,7)
Diarrhoe	4 (19,0)	1 (8,3)
Schwellungen	3 (14,3)	–
Tag 295	**n = 15**	**n = 10**
Brustschmerzen	1 (6,7)	1 (10,0)
Kurzatmigkeit	–	2 (20,0)
Kopfschmerzen	8 (53,3)	2 (20,0)
Reizbarkeit	–	2 (20,0)
Angst	2 (13,3)	2 (20,0)
Schwächegefühl	3 (20,0)	1 (10,0)
Fatigue	8 (53,3)	4 (40,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (6,7)	–
Abdominelle Schmerzen	1 (6,7)	2 (20,0)
Übelkeit/ Erbrechen	3 (20,0)	4 (40,0)
Diarrhoe	1 (6,7)	1 (10,0)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	Männlich (N = 19)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Schwellungen	2 (13,3)	–
Tag 351	**n = 10**	**n = 9**
Brustschmerzen	1 (10,0)	1 (11,1)
Kurzatmigkeit	–	1 (11,1)
Kopfschmerzen	5 (50,0)	3 (33,3)
Reizbarkeit	1 (10,0)	–
Angst	1 (10,0)	1 (11,1)
Schwächegefühl	1 (10,0)	2 (22,2)
Fatigue	5 (50,0)	3 (33,3)
Abdominelle Schmerzen	–	2 (22,2)
Übelkeit/ Erbrechen	3 (30,0)	3 (33,3)
Tag 407	**n = 8**	**n = 6**
Kurzatmigkeit	–	1 (16,7)
Kopfschmerzen	3 (37,5)	1 (16,7)
Reizbarkeit	–	1 (16,7)
Schwächegefühl	1 (12,5)	1 (16,7)
Fatigue	3 (37,5)	1 (16,7)
Abdominelle Schmerzen	–	1 (16,7)
Übelkeit/ Erbrechen	2 (25,0)	–
Diarrhoe	1 (12,5)	–
Schwellungen	1 (12,5)	1 (16,7)
Tag 463	**n = 6**	**n = 5**
Brustschmerzen	–	1 (20,0)
Kurzatmigkeit	–	2 (40,0)
Kopfschmerzen	3 (50,0)	2 (40,0)
Reizbarkeit	–	1 (20,0)
Angst	–	1 (20,0)
Schwächegefühl	1 (16,7)	1 (20,0)
Fatigue	2 (33,3)	2 (40,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (16,7)	–
Übelkeit/ Erbrechen	1 (16,7)	2 (40,0)
Diarrhoe	1 (16,7)	–
Schwellungen	–	2 (40,0)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	**Männlich (N = 19)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**
Tag 519	**n = 3**	**n = 4**
Kurzatmigkeit	–	1 (25,0)
Kopfschmerzen	2 (66,7)	1 (25,0)
Reizbarkeit	–	1 (25,0)
Angst	–	1 (25,0)
Fatigue	1 (33,3)	1 (25,0)
Übelkeit/ Erbrechen	1 (33,3)	1 (25,0)
Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtanzahl an Patienten, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.		

In Tabelle 4-163 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an den in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten erwachsenen Patienten nach Geschlecht dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten. In beiden Subgruppen berichteten zur Baseline alle Patienten von allen im Symptomfragebogen genannten Symptomen und Krankheitsanzeichen. Dabei berichtete insgesamt tendenziell im Vergleich zu den Männern ein höherer Anteil der Patientinnen von Symptomen. Am häufigsten berichteten beide Geschlechter von Fatigue (30/37 Patientinnen, 81,1 %; 9/16 Patienten, 56,3 %), Kopfschmerzen (22/37 Patientinnen, 67,6 %; 9/16 Patienten, 56,3 %) und Schwächegefühl (28/37 Patientinnen, 75,7 %; 9/16 Patienten, 56,3 %). Auch Schwellungen wurden häufig berichtet (24/37 Patientinnen, 64,9 %; 8/16 Patienten, 50,0 %).

Bereits an Tag 15 unter Ravulizumab-Behandlung zeigte sich ein Rückgang des Anteils der von Symptomen bzw. Krankheitsanzeichen betroffenen Patienten. So berichteten nur noch 25/37 Patientinnen (67,6 %) und 6/17 Patienten (35,3 %) von Fatigue. Auch die Anzahl an Patienten mit Kopfschmerzen (12/37 Patientinnen, 32,4 %; 2/17 Patienten, 11,8 %), Schwächegefühl (21/37 Patientinnen, 56,8 %; 4/17 Patienten, 23,5 %) oder Schwellungen (12/37 Patientinnen, 32,4 %; 3/17 Patienten, 17,6 %) reduzierte sich deutlich im Vergleich zur Baseline. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 reduzierte sich bei beiden Geschlechtern der Anteil an Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen weiter. So berichteten nur noch 17/32 Patientinnen (53,1 %) und 2/16 Patienten (12,5 %) von Fatigue. Von einem Schwächegefühl berichteten 11/32 Patientinnen (34,4 %) und 1/16 Patienten (6,3 %) und Schwellungen lagen nur noch 4/32 Patientinnen (12,5 %) vor. Von den Männern berichtete kein Patient mehr von Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe oder Schwellungen.

Insgesamt zeigte sich bei den von Patienten anhand des aHUS-Symptomfragebogens berichteten Symptomen und Krankheitsanzeichen zur Baseline bei den Patientinnen zwar ein

höherer Anteil mit Symptomen und Krankheitsanzeichen im Vergleich zu den Patienten. Unter der Behandlung mit Ravulizumab reduzierte sich jedoch bei beiden Geschlechtern der Anteil an Patienten, die von Symptomen und Krankheitsanzeichen berichteten, deutlich.

Subgruppenanalyse nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Tabelle 4-164: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Baseline	**n = 34**	**n =14**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	13 (38,2)	3 (21,4)	–
Brustschmerzen	11 (32,4)	1 (7,1)	1 (20,0)
Kurzatmigkeit	20 (58,8)	5 (35,7)	3 (60,0)
Kopfschmerzen	25 (73,5)	7 (50,0)	2 (40,0)
Verwirrtheit	7 (20,6)	3 (21,4)	1 (20,0)
Reizbarkeit	12 (35,3)	5 (35,7)	–
Angst	19 (55,9)	4 (28,6)	1 (20,0)
Schwächegefühl	25 (73,5)	9 (64,3)	3 (60,0)
Fatigue	27 (79,4)	9 (64,3)	3 (60,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	14 (41,2)	7 (50,0)	2 (40,0)
Abdominelle Schmerzen	12 (35,3)	7 (50,0)	1 (20,0)
Übelkeit/ Erbrechen	24 (70,6)	5 (35,7)	3 (60,0)
Diarrhoe	9 (26,5)	3 (21,4)	–
Schwellungen	22 (64,7)	7 (50,0)	3 (60,0)
Tag 8	**n = 34**	**n = 15**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	3 (8,8)	1 (6,7)	–
Brustschmerzen	9 (26,5)	–	1 (20,0)
Kurzatmigkeit	14 (41,2)	5 (33,3)	3 (60,0)
Kopfschmerzen	17 (50,0)	4 (26,7)	2 (40,0)
Verwirrtheit	4 (11,8)	1 (6,7)	–
Reizbarkeit	4 (11,8)	2 (13,3)	–
Angst	13 (38,2)	6 (40,0)	1 (20,0)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Schwächegefühl	20 (58,8)	8 (53,3)	3 (60,0)
Fatigue	27 (79,4)	6 (40,0)	4 (80,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	3 (8,8)	3 (20,0)	1 (20,0)
Abdominelle Schmerzen	7 (20,6)	2 (13,3)	1 (20,0)
Übelkeit/ Erbrechen	14 (41,2)	2 (13,3)	3 (60,0)
Diarrhoe	6 (17,6)	5 (33,3)	1 (20,0)
Schwellungen	10 (29,4)	4 (26,7)	3 (60,0)
Tag 15	**n = 34**	**n = 15**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	–	1 (6,7)	–
Brustschmerzen	3 (8,8)	1 (6,7)	1 (20,0)
Kurzatmigkeit	10 (29,4)	5 (33,3)	3 (60,0)
Kopfschmerzen	12 (35,3)	2 (13,3)	–
Verwirrtheit	3 (8,8)	–	1 (20,0)
Reizbarkeit	2 (5,9)	–	–
Angst	8 (23,5)	2 (13,3)	2 (40,0)
Schwächegefühl	15 (44,1)	6 (40,0)	4 (80,0)
Fatigue	22 (64,7)	6 (40,0)	3 (60,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	5 (14,7)	2 (13,3)	–
Abdominelle Schmerzen	5 (14,7)	2 (13,3)	1 (20,0)
Übelkeit/ Erbrechen	11 (32,4)	3 (20,0)	1 (20,0)
Diarrhoe	5 (14,7)	2 (13,3)	2 (40,0)
Schwellungen	6 (17,6)	6 (40,0)	3 (60,0)
Tag 22	**n = 33**	**n = 14**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	–	–	1 (20,0)
Brustschmerzen	2 (6,1)	1 (7,1)	–
Kurzatmigkeit	9 (27,3)	6 (42,9)	2 (40,0)
Kopfschmerzen	11 (33,3)	3 (21,4)	2 (40,0)
Verwirrtheit	2 (6,1)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,1)	1 (7,1)	1 (20,0)
Angst	10 (30,3)	3 (21,4)	1 (20,0)
Schwächegefühl	12 (36,4)	5 (35,7)	3 (60,0)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Fatigue	21 (63,6)	7 (50,0)	2 (40,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	8 (24,2)	3 (21,4)	1 (20,0)
Abdominelle Schmerzen	1 (3,0)	1 (7,1)	–
Übelkeit/ Erbrechen	11 (33,3)	1 (7,1)	2 (40,0)
Diarrhoe	4 (12,1)	–	2 (40,0)
Schwellungen	3 (9,1)	5 (35,7)	3 (60,0)
Tag 29	**n = 34**	**n = 14**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	1 (3,0)	–	1 (20,0)
Brustschmerzen	5 (15,2)	3 (21,4)	1 (20,0)
Kurzatmigkeit	7 (21,2)	3 (21,4)	2 (40,0)
Kopfschmerzen	13 (39,4)	3 (21,4)	1 (20,0)
Verwirrtheit	–	–	1 (20,0)
Reizbarkeit	2 (6,1)	1 (7,1)	1 (20,0)
Angst	7 (21,2)	2 (14,3)	1 (20,0)
Schwächegefühl	15 (45,5)	5 (35,7)	4 (80,0)
Fatigue	20 (60,6)	4 (28,6)	4 (80,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	5 (15,2)	3 (21,4)	3 (60,0)
Abdominelle Schmerzen	6 (18,2)	1 (7,1)	1 (20,0)
Übelkeit/ Erbrechen	9 (27,3)	2 (14,3)	1 (20,0)
Diarrhoe	9 (27,3)	–	1 (20,0)
Schwellungen	5 (15,2)	6 (42,9)	3 (60,0)
Tag 43	**n = 33**	**n = 14**	**n = 4**
Brustschmerzen	3 (9,1)	–	–
Kurzatmigkeit	4 (12,1)	3 (21,4)	–
Kopfschmerzen	9 (27,3)	2 (14,3)	1 (25,0)
Reizbarkeit	2 (6,1)	–	1 (25,0)
Angst	7 (21,2)	2 (14,3)	2 (50,0)
Schwächegefühl	13 (39,4)	4 (28,6)	3 (75,0)
Fatigue	23 (69,7)	4 (28,6)	3 (75,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,0)	4 (28,6)	1 (25,0)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Abdominelle Schmerzen	2 (6,1)	1 (7,1)	–
Übelkeit/ Erbrechen	9 (27,3)	2 (14,3)	1 (25,0)
Diarrhoe	3 (9,1)	–	1 (25,0)
Schwellungen	5 (15,2)	3 (21,4)	3 (75,0)
Tag 57	**n = 33**	**n = 15**	**n = 4**
Brustschmerzen	1 (3,0)	1 (6,7)	–
Kurzatmigkeit	4 (12,1)	2 (13,3)	2 (50,0)
Kopfschmerzen	9 (27,3)	4 (26,7)	2 (50,0)
Verwirrtheit	1 (3,0)	–	1 (25,0)
Reizbarkeit	4 (12,1)	2 (13,3)	1 (25,0)
Angst	5 (15,2)	2 (13,3)	1 (25,0)
Schwächegefühl	9 (27,3)	6 (40,0)	2 (50,0)
Fatigue	18 (54,5)	4 (26,7)	4 (100,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	4 (12,1)	4 (26,7)	2 (50,0)
Abdominelle Schmerzen	1 (3,0)	1 (6,7)	1 (25,0)
Übelkeit/ Erbrechen	5 (15,2)	–	1 (25,0)
Diarrhoe	2 (6,1)	1 (6,7)	1 (25,0)
Schwellungen	5 (15,2)	2 (13,3)	2 (50,0)
Tag 71	**n = 33**	**n = 15**	**n = 4**
Brustschmerzen	4 (12,1)	–	1 (25,0)
Kurzatmigkeit	5 (15,2)	2 (13,3)	1 (25,0)
Kopfschmerzen	10 (30,3)	3 (20,0)	2 (50,0)
Verwirrtheit	2 (6,1)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,1)	–	–
Angst	7 (21,2)	–	1 (25,0)
Schwächegefühl	8 (24,2)	3 (20,0)	1 (25,0)
Fatigue	19 (57,6)	4 (26,7)	3 (75,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (6,1)	3 (20,0)	1 (25,0)
Abdominelle Schmerzen	2 (6,1)	3 (20,0)	–
Übelkeit/ Erbrechen	5 (15,2)	–	1 (25,0)
Diarrhoe	4 (12,1)	2 (13,3)	1 (25,0)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Schwellungen	5 (15,2)	3 (20,0)	3 (75,0)
Tag 85	**n = 36**	**n = 13**	**n = 4**
Brustschmerzen	1 (3,0)	–	–
Kurzatmigkeit	5 (15,2)	3 (23,1)	1 (25,0)
Kopfschmerzen	13 (39,4)	3 (23,1)	2 (50,0)
Verwirrtheit	4 (12,1)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,1)	–	–
Angst	3 (9,1)	1 (7,7)	1 (25,0)
Schwächegefühl	9 (27,3)	3 (23,1)	3 (75,0)
Fatigue	18 (54,5)	2 (15,4)	4 (100,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,0)	3 (23,1)	–
Abdominelle Schmerzen	3 (9,1)	1 (7,7)	–
Übelkeit/ Erbrechen	4 (12,1)	–	1 (25,0)
Diarrhoe	4 (12,1)	–	1 (25,0)
Schwellungen	8 (24,2)	2 (15,4)	2 (50,0)
Tag 99	**n = 34**	**n = 11**	**n = 4**
Brustschmerzen	3 (8,8)	–	–
Kurzatmigkeit	5 (14,7)	2 (18,2)	1 (25,0)
Kopfschmerzen	11 (32,4)	2 (18,2)	2 (50,0)
Verwirrtheit	1 (2,9)	–	–
Reizbarkeit	2 (5,9)	–	–
Angst	3 (8,8)	1 (9,1)	–
Schwächegefühl	9 (26,5)	3 (27,3)	2 (50,0)
Fatigue	16 (47,1)	2 (18,2)	4 (100,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (5,9)	1 (9,1)	–
Abdominelle Schmerzen	1 (2,9)	3 (27,3)	–
Übelkeit/ Erbrechen	6 (17,6)	–	1 (25,0)
Diarrhoe	3 (8,8)	–	1 (25,0)
Schwellungen	4 (11,8)	2 (18,2)	1 (25,0)
Tag 113	**n = 33**	**n = 10**	**n = 4**
Kurzatmigkeit	3 (9,1)	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Kopfschmerzen	11 (33,3)	2 (20,0)	1 (25,0)
Verwirrtheit	1 (3,0)	–	–
Reizbarkeit	2 (6,1)	1 (10,0)	–
Angst	5 (15,2)	1 (10,0)	–
Schwächegefühl	6 (18,2)	4 (40,0)	1 (25,0)
Fatigue	13 (39,4)	3 (30,0)	3 (75,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (6,1)	–	–
Abdominelle Schmerzen	2 (6,1)	2 (20,0)	–
Übelkeit/ Erbrechen	6 (18,2)	1 (10,0)	1 (25,0)
Diarrhoe	1 (3,0)	1 (10,0)	1 (25,0)
Schwellungen	4 (12,1)	1 (10,0)	1 (25,0)
Tag 127	**n = 34**	**n = 12**	**n = 4**
Kurzatmigkeit	5 (14,7)	2 (16,7)	–
Kopfschmerzen	13 (38,2)	2 (16,7)	2 (50,0)
Verwirrtheit	1 (2,9)	–	–
Reizbarkeit	3 (8,8)	1 (8,3)	–
Angst	8 (23,5)	1 (8,3)	1 (25,0)
Schwächegefühl	8 (23,5)	2 (16,7)	1 (25,0)
Fatigue	16 (47,1)	2 (16,7)	4 (100,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	3 (8,8)	–	–
Abdominelle Schmerzen	4 (11,8)	3 (25,0)	1 (25,0)
Übelkeit/ Erbrechen	4 (11,8)	–	2 (50,0)
Diarrhoe	5 (11,8)	1 (8,3)	1 (25,0)
Schwellungen	3 (8,8)	1 (8,3)	1 (25,0)
Tag 141	**n = 33**	**n = 12**	**n = 4**
Kurzatmigkeit	5 (15,2)	2 (16,7)	–
Kopfschmerzen	15 (45,5)	3 (25,0)	1 (25,0)
Verwirrtheit	1 (3,0)	–	–
Reizbarkeit	4 (12,1)	–	–
Angst	6 (18,2)	1 (8,3)	2 (50,0)
Schwächegefühl	7 (21,2)	5 (41,7)	1 (25,0)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Fatigue	18 (54,5)	3 (25,0)	4 (100,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,0)	1 (8,3)	–
Abdominelle Schmerzen	1 (3,0)	3 (25,0)	1 (25,0)
Übelkeit/ Erbrechen	7 (21,2)	1 (8,3)	2 (50,0)
Diarrhoe	5 (15,2)	1 (8,3)	–
Schwellungen	3 (9,1)	–	1 (25,0)
Tag 155	**n = 31**	**n = 11**	**n = 4**
Brustschmerzen	2 (6,5)	–	–
Kurzatmigkeit	3 (9,7)	2 (18,2)	–
Kopfschmerzen	11 (35,5)	4 (36,4)	2 (50,0)
Verwirrtheit	1 (3,2)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,7)	–	–
Angst	6 (19,4)	–	1 (25,0)
Schwächegefühl	7 (22,6)	3 (27,3)	1 (25,0)
Fatigue	15 (48,4)	3 (27,3)	4 (100,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,2)	–	–
Abdominelle Schmerzen	4 (12,9)	3 (27,3)	2 (50,0)
Übelkeit/ Erbrechen	2 (6,5)	–	2 (50,0)
Diarrhoe	2 (6,5)	1 (9,1)	–
Schwellungen	4 (12,9)	–	2 (50,0)
Tag 169	**n = 31**	**n = 12**	**n = 4**
Brustschmerzen	1 (3,2)	–	–
Kurzatmigkeit	2 (6,5)	2 (16,7)	1 (25,0)
Kopfschmerzen	11 (35,5)	3 (25,0)	2 (50,0)
Verwirrtheit	2 (6,5)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,7)	–	–
Angst	5 (16,1)	2 (16,7)	1 (25,0)
Schwächegefühl	8 (25,8)	2 (16,7)	2 (50,0)
Fatigue	15 (48,4)	1 (8,3)	4 (100,0)
Abdominelle Schmerzen	2 (6,5)	1 (8,3)	1 (25,0)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	2 (50,0)

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 9)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Diarrhoe	3 (9,7)	–	1 (25,0)
Schwellungen	2 (6,5)	–	2 (50,0)
Tag 183	**n = 32**	**n = 12**	**n = 4**
Brustschmerzen	1 (3,1)	–	–
Kurzatmigkeit	3 (9,4)	1 (8,3)	1 (25,0)
Kopfschmerzen	15 (46,9)	3 (25,0)	2 (50,0)
Verwirrtheit	2 (6,3)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,4)	–	–
Angst	5 (15,6)	1 (8,3)	2 (50,0)
Schwächegefühl	8 (25,0)	3 (25,0)	1 (25,0)
Fatigue	13 (40,6)	2 (16,7)	4 (100,0)
Abdominelle Schmerzen	3 (9,4)	3 (25,0)	–
Übelkeit/ Erbrechen	3 (9,4)	–	1 (25,0)
Diarrhoe	3 (9,4)	1 (8,3)	1 (25,0)
Schwellungen	3 (9,4)	–	1 (25,0)
Tag 239	**n = 23**	**n = 7**	**n = 3**
Gelbverfärbung der Augen	1 (4,3)	–	–
Brustschmerzen	1 (4,3)	–	–
Kurzatmigkeit	2 (8,7)	1 (14,3)	–
Kopfschmerzen	8 (34,8)	2 (28,6)	2 (66,7)
Verwirrtheit	–	–	1 (33,3)
Reizbarkeit	2 (8,7)	1 (14,3)	–
Angst	6 (26,1)	1 (14,3)	–
Schwächegefühl	2 (8,7)	2 (28,6)	1 (33,3)
Fatigue	9 (39,1)	2 (28,6)	1 (33,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (4,3)	–	1 (33,3)
Abdominelle Schmerzen	2 (8,7)	1 (14,3)	–
Übelkeit/ Erbrechen	2 (8,7)	1 (14,3)	–
Diarrhoe	3 (13,0)	1 (14,3)	1 (33,3)
Schwellungen	1 (4,3)	1 (14,3)	1 (33,3)
Tag 295	**n = 16**	**n = 7**	**n = 2**

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	45 bis < 65 Jahre (N = 15)	≥ 65 Jahre (N = 9)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Brustschmerzen	2 (12,5)	–	–
Kurzatmigkeit	1 (6,3)	1 (14,3)	–
Kopfschmerzen	6 (37,5)	2 (28,6)	2 (100,0)
Reizbarkeit	1 (6,3)	1 (14,3)	–
Angst	3 (18,8)	1 (14,3)	–
Schwächegefühl	1 (6,3)	2 (28,6)	1 (50,0)
Fatigue	9 (56,3)	2 (28,6)	1 (50,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	1 (50,0)
Abdominelle Schmerzen	1 (6,3)	2 (28,6)	–
Übelkeit/ Erbrechen	4 (25,0)	2 (28,6)	1 (50,0)
Diarrhoe	–	1 (14,3)	1 (50,0)
Schwellungen	1 (6,3)	–	1 (50,0)
Tag 351	**n = 14**	**n = 5**	**–**
Brustschmerzen	–	1 (20,0)	**–**
Kurzatmigkeit	1 (7,1)	1 (20,0)	**–**
Kopfschmerzen	5 (35,7)	3 (60,0)	**–**
Reizbarkeit	1 (7,1)	–	**–**
Angst	2 (14,3)	–	**–**
Schwächegefühl	1 (7,1)	2 (40,0)	**–**
Fatigue	5 (35,7)	3 (60,0)	**–**
Abdominelle Schmerzen	1 (7,1)	1 (20,0)	**–**
Übelkeit/ Erbrechen	4 (28,6)	2 (40,0)	**–**
Tag 407	**n = 10**	**n = 4**	**–**
Kurzatmigkeit	–	1 (25,0)	**–**
Kopfschmerzen	2 (20,0)	2 (50,0)	**–**
Reizbarkeit	–	1 (25,0)	**–**
Schwächegefühl	1 (10,0)	1 (25,0)	**–**
Fatigue	2 (20,0)	2 (50,0)	**–**
Abdominelle Schmerzen	–	1 (25,0)	**–**
Übelkeit/ Erbrechen	2 (20,0)	–	**–**
Diarrhoe	1 (10,0)	–	**–**
Schwellungen	–	2 (50,0)	**–**

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	45 bis < 65 Jahre (N = 15)	≥ 65 Jahre (N = 9)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Tag 463	**n = 8**	**n = 3**	**–**
Brustschmerzen	–	1 (33,3)	**–**
Kurzatmigkeit	1 (12,5)	1 (33,3)	**–**
Kopfschmerzen	3 (37,5)	2 (66,7)	**–**
Reizbarkeit	1 (12,5)	–	**–**
Angst	1 (12,5)	–	**–**
Schwächegefühl	1 (12,5)	1 (33,3)	**–**
Fatigue	3 (37,5)	1 (33,3)	**–**
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (12,5)	–	**–**
Übelkeit/ Erbrechen	1 (12,5)	2 (66,7)	**–**
Diarrhoe	1 (12,5)	–	**–**
Schwellungen	2 (25,0)	–	**–**
Tag 519	**n = 5**	**n = 2**	**–**
Kurzatmigkeit	1 (20,0)	–	**–**
Kopfschmerzen	2 (40,0)	1 (50,0)	**–**
Reizbarkeit	1 (20,0)	–	**–**
Angst	1 (20,0)	–	**–**
Fatigue	1 (20,0)	1 (50,0)	**–**
Übelkeit/ Erbrechen	1 (20,0)	1 (50,0)	**–**
Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtanzahl an Patienten, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.			

In Tabelle 4-164 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten erwachsenen Patienten nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten. In der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre lagen im Studienverlauf lediglich Daten von maximal 5 Patienten vor, sodass die Aussagekraft der Daten dieser Subgruppe generell limitiert ist.

Zur Baseline berichtete sowohl in der Altersgruppe der 18 bis < 45-Jährigen als auch bei den 45- bis < 65-Jährigen mindestens ein Patient von allen im aHUS-Symptomfragebogen genannten Symptomen bzw. Krankheitsanzeichen. Dabei berichtete insgesamt tendenziell ein höherer Anteil der Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren von Symptomen. In beiden Altersgruppen war Fatigue das am häufigsten genannte Symptom (18 bis < 45 Jahre: 27/34

Patienten, 79,4 %; 45 bis < 65 Jahre: 9/14 Patienten, 64,3 %). Auch ein Schwächegefühl wurde häufig berichtet (18 bis < 45 Jahre: 25/34 Patienten, 73,5 %; 45 bis < 65 Jahre: 9/14 Patienten, 64,3 %).

Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) berichteten sowohl in der Altersgruppe der 18 bis < 45-jährigen Patienten als auch in der Altersgruppe der 45 bis < 65-jährigen Patienten deutlich weniger Patienten von Symptomen und Krankheitsanzeichen. So wurden die Symptome Gelbverfärbung der Augen sowie leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen von keinem Patienten mehr genannt. In beiden Altersgruppen war die Anzahl der Patienten, die von Fatigue berichteten, im Vergleich zur Baseline deutlich reduziert (18 bis < 45 Jahre: 13/32 Patienten, 40,6 %; 45 bis < 65 Jahre: 2/12 Patienten, 16,7 %) und nur noch jeweils 25 % der Patienten (18 bis < 45 Jahre: 8/32 Patienten; 45 bis < 65 Jahre: 3/12 Patienten) berichteten von einem Schwächegefühl. Brustschmerzen, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Übelkeit/Erbrechen und Schwellungen lagen in der Altersgruppe der 18 bis < 45-Jährigen nur noch bei maximal 3/32 Patienten (9,4 %) vor, während bei den 45 bis < 65-Jährigen kein Patient mehr von diesen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichtete. Somit wurde in beiden Altersgruppen unter der Behandlung mit Ravulizumab eine deutliche Reduktion des Anteils an Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen beobachtet.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline)

Tabelle 4-165: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	CKD-Stadium 2 (N = 3)	CKD-Stadium 3a (N = 1)	CKD-Stadium 3b (N = 2)	CKD-Stadium 4 (N = 9)	CKD-Stadium 5 (N = 40)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Baseline	–	**n =3**	**n = 1**	**n = 2**	**n = 9**	**n = 37**
Gelbfärbung der Augen	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	3 (33,3)	10 (27,0)
Brustschmerzen	–	1 (33,3)	–	–	1 (11,1)	10 (27,0)
Kurzatmigkeit	–	1 (33,3)	1 (100,0)	1 (50,0)	3 (33,3)	22 (59,5)
Kopfschmerzen	–	3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	4 (44,4)	23 (62,2)
Verwirrtheit	–	–	–	1 (50,0)	–	10 (27,0)
Reizbarkeit	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	4 (44,4)	11 (29,7)
Angst	–	2 (66,7)	1 (100,0)	–	4 (44,4)	17 (45,9)
Schwächegefühl	–	1 (33,3)	–	2 (100,0)	4 (44,4)	29 (78,4)
Fatigue	–	3 (100,0)	–	2 (100,0)	3 (33,3)	30 (81,1)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	2 (66,7)	–	2 (100,0)	3 (33,3)	16 (43,2)
Abdominelle Schmerzen	–	2 (66,7)	–	–	3 (33,3)	14 (37,8)
Übelkeit/ Erbrechen	–	2 (66,7)	–	2 (100,0)	4 (44,4)	23 (62,2)
Diarrhoe	–	1 (33,3)	–	–	–	10 (27,0)
Schwellungen	–	2 (66,7)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (22,2)	25 (67,6)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Tag 8	–	**n = 3**	**n = 1**	**n = 2**	**n = 9**	**n = 38**
Gelbfärbung der Augen	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	2 (5,3)
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	9 (23,7)
Kurzatmigkeit	–	–	–	1 (50,0)	2 (22,2)	19 (50,0)
Kopfschmerzen	–	1 (33,3)	–	2 (100,0)	2 (22,2)	18 (47,4)
Verwirrtheit	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	3 (7,9)
Reizbarkeit	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	4 (10,5)
Angst	–	1 (33,3)	–	–	3 (33,3)	16 (42,1)
Schwächegefühl	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	3 (33,3)	25 (65,8)
Fatigue	–	1 (33,3)	1 (100,0)	2 (100,0)	4 (44,4)	28 (73,7)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	1 (50,0)	–	6 (15,8)
Abdominelle Schmerzen	–	1 (33,3)	–	–	–	8 (21,1)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	1 (50,0)	2 (22,2)	15 (39,5)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (11,1)	11 (28,9)
Schwellungen	–	–	–	2 (100,0)	2 (22,2)	13 (34,2)
Tag 15	–	**n = 3**	**n = 1**	**n = 2**	**n = 9**	**n = 38**
Gelbfärbung der Augen	–	–	–	–	–	1 (2,6)
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	4 (10,5)
Kurzatmigkeit	–	–	–	1 (50,0)	3 (33,3)	14 (36,8)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Kopfschmerzen	–	–	–	–	2 (22,2)	12 (31,6)
Verwirrtheit	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	2 (5,3)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	1 (2,6)
Angst	–	–	–	1 (50,0)	2 (22,2)	9 (23,7)
Schwächegefühl	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	3 (33,3)	20 (52,6)
Fatigue	–	1 (33,3)	1 (100,0)	1 (50,0)	6 (66,7)	22 (57,9)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	–	5 (13,2)
Abdominelle Schmerzen	–	1 (33,3)	1 (100,0)	–	1 (11,1)	5 (13,2)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	2 (22,2)	13 (34,2)
Diarrhoe	–	–	–	–	2 (22,2)	7 (18,4)
Schwellungen	–	–	–	–	3 (33,3)	12 (31,6)
Tag 22	–	**n = 3**	**n = 1**	**n = 2**	**n = 9**	**n = 36**
Gelbfärbung der Augen	–	–	–	–	–	1 (2,8)
Brustschmerzen	–	–	–	–	–	3 (8,3)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	2 (22,2)	15 (41,7)
Kopfschmerzen	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	2 (22,2)	12 (33,3)
Verwirrtheit	–	–	–	–	1 (11,1)	1 (2,8)
Reizbarkeit	–	–	–	–	2 (22,2)	3 (8,3)
Angst	–	–	1 (100,0)	–	4 (44,4)	9 (25,0)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Schwächegefühl	–	–	–	–	2 (22,2)	18 (50,0)
Fatigue	–	–	–	1 (50,0)	6 (66,7)	23 (63,9)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	1 (50,0)	3 (33,3)	8 (22,2)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	1 (2,8)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	12 (33,3)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (11,1)	5 (13,9)
Schwellungen	–	–	–	–	3 (33,3)	8 (22,2)
Tag 29	–	–	**n = 1**	**n = 2**	**n = 8**	**n = 37**
Gelbfärbung der Augen	–	–	–	–	1 (12,5)	1 (2,7)
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (12,5)	8 (21,6)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	12 (32,4)
Kopfschmerzen	–	–	–	1 (50,0)	3 (37,5)	13 (35,1)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	1 (2,7)
Reizbarkeit	–	–	–	–	2 (25,0)	2 (5,4)
Angst	–	–	1 (100,0)	–	2 (25,0)	7 (18,9)
Schwächegefühl	–	–	–	1 (50,0)	2 (25,0)	21 (56,8)
Fatigue	–	–	–	1 (50,0)	3 (37,5)	24 (64,9)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	1 (50,0)	1 (12,5)	9 (24,3)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	1 (50,0)	–	7 (18,9)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	2 (25,0)	10 (27,0)
Diarrhoe	–	–	–	–	2 (25,0)	8 (21,6)
Schwellungen	–	–	–	–	4 (50,0)	10 (27,0)
Tag 43	–	**n = 3**	**n = 1**	**n = 2**	**n = 9**	**n = 35**
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	2 (5,7)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	6 (17,1)
Kopfschmerzen	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	10 (28,6)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	2 (5,7)
Angst	–	–	1 (100,0)	–	2 (22,2)	8 (22,9)
Schwächegefühl	–	–	–	–	3 (33,3)	17 (48,6)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	5 (55,6)	23 (65,7)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (33,3)	–	–	1 (11,1)	4 (11,4)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	2 (5,7)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	2 (22,2)	10 (28,6)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (11,1)	3 (8,6)
Schwellungen	–	1 (33,3)	–	–	3 (33,3)	7 (20,0)
Tag 57	–	**n = 3**	–	**n = 2**	**n = 9**	**n = 36**

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Brustschmerzen	–	–	–	–	–	2 (5,6)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	7 (19,4)
Kopfschmerzen	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	13 (36,1)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	2 (5,6)
Reizbarkeit	–	–	–	–	2 (22,2)	5 (13,9)
Angst	–	–	–	–	4 (44,4)	4 (11,1)
Schwächegefühl	–	–	–	–	2 (22,2)	15 (41,7)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	4 (44,4)	20 (55,6)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (33,3)	–	–	2 (22,2)	7 (19,4)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	–	3 (8,3)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	1 (11,1)	5 (13,9)
Diarrhoe	–	–	–	–	–	4 (11,1)
Schwellungen	–	1 (33,3)	–	–	3 (33,3)	5 (13,9)
Tag 71	–	**n = 2**	–	**n = 2**	**n = 9**	**n = 37**
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	4 (10,8)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	7 (18,9)
Kopfschmerzen	–	1 (50,0)	–	1 (50,0)	1 (11,1)	12 (32,4)
Verwirrtheit	–	–	–	–	1 (11,1)	1 (2,7)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	2 (5,4)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Angst	–	–	–	–	2 (22,2)	6 (16,2)
Schwächegefühl	–	–	–	–	1 (11,1)	11 (29,7)
Fatigue	–	–	–	1 (50,0)	5 (55,6)	20 (54,1)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	1 (50,0)	1 (11,1)	4 (10,8)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	2 (22,2)	3 (8,1)
Übelkeit/ Erbrechen	–	1 (50,0)	–	–	1 (11,1)	4 (10,8)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (11,1)	6 (16,2)
Schwellungen	–	–	–	–	2 (22,2)	9 (24,3)
Tag 85	–	**n = 3**	–	**n = 2**	**n = 9**	**n = 34**
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	–
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	2 (22,2)	7 (20,6)
Kopfschmerzen	–	–	–	–	2 (22,2)	16 (47,1)
Verwirrtheit	–	–	–	–	2 (22,2)	2 (5,9)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	2 (5,9)
Angst	–	–	–	–	1 (11,1)	4 (11,8)
Schwächegefühl	–	–	–	–	2 (22,2)	13 (38,2)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	5 (55,6)	17 (50,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (33,3)	–	–	1 (11,1)	2 (5,9)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	2 (22,2)	2 (5,9)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	1 (11,1)	4 (11,8)
Diarrhoe	–	–	–	–	–	5 (14,7)
Schwellungen	–	1 (33,3)	–	–	4 (44,4)	7 (20,6)
Tag 99	–	**n = 3**	–	–	**n = 9**	**n = 33**
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	2 (6,1)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	2 (22,2)	6 (18,2)
Kopfschmerzen	–	1 (33,3)	–	–	2 (22,2)	12 (36,4)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	1 (3,0)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (11,1)	1 (3,0)
Angst	–	–	–	–	1 (11,1)	3 (9,1)
Schwächegefühl	–	–	–	–	3 (33,3)	11 (33,3)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	–	3 (33,3)	18 (54,5)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (33,3)	–	–	1 (11,1)	1 (3,0)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	1 (11,1)	3 (9,1)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	1 (11,1)	6 (18,2)
Diarrhoe	–	–	–	–	–	4 (12,1)
Schwellungen	–	–	–	–	2 (22,2)	5 (15,2)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Tag 113	–	**n = 3**	–	**n = 2**	**n = 7**	**n = 33**
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	3 (9,1)
Kopfschmerzen	–	–	–	1 (50,0)	3 (42,9)	10 (30,3)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	1 (3,0)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (14,3)	2 (6,1)
Angst	–	–	–	–	1 (14,3)	5 (15,2)
Schwächegefühl	–	–	–	–	1 (14,3)	9 (27,3)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	–	3 (42,9)	15 (45,5)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	–	2 (28,6)	–
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	1 (14,3)	3 (9,1)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	3 (42,9)	5 (15,2)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (14,3)	2 (6,1)
Schwellungen	–	1 (33,3)	–	–	1 (14,3)	4 (12,1)
Tag 127	–	**n = 3**	–	–	**n = 8**	**n = 35**
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	7 (20,0)
Kopfschmerzen	–	1 (33,3)	–	–	3 (37,5)	13 (37,1)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	1 (2,9)
Reizbarkeit	–	–	–	–	2 (25,0)	2 (5,7)
Angst	–	–	–	–	2 (25,0)	8 (22,9)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Schwächegefühl	–	–	–	–	1 (12,5)	10 (28,6)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	–	3 (37,5)	18 (51,4)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	–	2 (25,0)	1 (2,9)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	3 (37,5)	5 (14,3)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	2 (25,0)	4 (11,4)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (12,5)	6 (17,1)
Schwellungen	–	–	–	–	–	5 (14,3)
Tag 141	–	**n = 3**	–	**n = 2**	**n = 8**	**n = 34**
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	7 (20,6)
Kopfschmerzen	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	2 (25,0)	15 (44,1)
Verwirrtheit	–	–	–	–	()	1 (2,9)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (12,5)	3 (8,8)
Angst	–		–	–	1 (12,5)	8 (23,5)
Schwächegefühl	–		–	–	1 (12,5)	12 (35,3)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	3 (37,5)	20 (58,8)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	–	–	2 (5,9)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	–	5 (14,7)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	2 (25,0)	8 (23,5)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (12,5)	5 (14,7)
Schwellungen	–	–	–	–	–	4 (11,8)
Tag 155	–	**n = 3**	–	**n = 2**	**n = 7**	**n = 32**
Brustschmerzen	–	–	–	–	()	2 (6,3)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	()	5 (15,6)
Kopfschmerzen	–	–	–	1 (50,0)	2 (28,6)	14 (43,8)
Verwirrtheit	–	–	–	–	()	1 (3,1)
Reizbarkeit	–	–	–	–	1 (14,3)	2 (6,3)
Angst	–	–	–	–	1 (14,3)	6 (18,8)
Schwächegefühl	–	–	–	–	2 (28,6)	9 (28,1)
Fatigue	–	1 (33,3)	–	1 (50,0)	4 (57,1)	16 (50,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	–	–	1 (3,1)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	2 (57,1)	7 (21,9)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	2 (28,6)	2 (6,3)
Diarrhoe	–	–	–	–	–	3 (9,4)
Schwellungen	–	–	–	–	1 (14,3)	5 (15,6)
Tag 169	–	**–**	–	**n = 1**	**n = 7**	**n = 34**
Brustschmerzen	–	–	–	–	–	1 (2,9)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	5 (14,7)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	CKD-Stadium 2 (N = 3)	CKD-Stadium 3a (N = 1)	CKD-Stadium 3b (N = 2)	CKD-Stadium 4 (N = 9)	CKD-Stadium 5 (N = 40)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Kopfschmerzen	–	–	–	1 (100,0)	1 (14,3)	14 (41,2)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	2 (5,9)
Reizbarkeit	–	–	–	–	–	3 (8,8)
Angst	–	–	–	–	1 (14,3)	7 (20,6)
Schwächegefühl	–	–	–	–	–	12 (35,3)
Fatigue	–	–	–	1 (100,0)	3 (42,9)	16 (47,1)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	1 (14,3)	3 (8,8)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	–	2 (5,9)
Diarrhoe	–	–	–	–	–	4 (11,8)
Schwellungen	–	–	–	–	1 (14,3)	3 (8,8)
Tag 183	–	**–**	–	**n = 2**	**n = 7**	**n = 34**
Brustschmerzen	–	–	–	–	–	1 (2,9)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	5 (14,7)
Kopfschmerzen	–	–	–	1 (50,0)	2 (28,6)	17 (50,0)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	2 (5,9)
Reizbarkeit	–	–	–	–	–	3 (8,8)
Angst	–	–	–	–	1 (14,3)	7 (20,6)
Schwächegefühl	–	–	–	–	2 (28,6)	10 (29,4)
Fatigue	–	–	–	1 (50,0)	3 (42,9)	15 (44,1)
Abdominelle	–	–	–	–	–	6 (17,6)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Schmerzen						
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	1 (14,3)	3 (8,8)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (14,3)	4 (11,8)
Schwellungen	–	–	–	–	1 (14,3)	3 (8,8)
Tag 239	–	**n = 2**	–	–	**n = 6**	**n = 21**
Gelbverfärbung der Augen	–	–	–	–	–	1 (4,8)
Brustschmerzen	–	–	–	–	–	1 (4,8)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	3 (14,3)
Kopfschmerzen	–	–	–	–	3 (50,0)	9 (42,9)
Verwirrtheit	–	–	–	–	–	1 (4,8)
Reizbarkeit	–	–	–	–	–	3 (14,3)
Angst	–	–	–	–	2 (33,3)	5 (23,8)
Schwächegefühl	–	–	–	–	1 (16,7)	4 (19,0)
Fatigue	–	1 (50,0)	–	–	3 (50,0)	8 (38,1)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (50,0)	–	–	–	1 (4,8)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	–	2 (9,5)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	1 (16,7)	2 (9,5)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (16,7)	4 (19,0)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	CKD-Stadium 2 (N = 3)	CKD-Stadium 3a (N = 1)	CKD-Stadium 3b (N = 2)	CKD-Stadium 4 (N = 9)	CKD-Stadium 5 (N = 40)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Schwellungen	–	1 (50,0)	–	–	–	2 (9,5)
Tag 295	–	**n = 2**	–	–	**n = 4**	**n = 18**
Brustschmerzen	–	–	–	–	1 (25,0)	1 (5,6)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	2 (11,1)
Kopfschmerzen	–	1 (50,0)	–	–	1 (25,0)	8 (44,4)
Reizbarkeit	–	–	–	–	–	2 (11,1)
Angst	–	–	–	–	1 (25,0)	3 (16,7)
Schwächegefühl	–	–	–	–	1 (25,0)	3 (16,7)
Fatigue	–	1 (50,0)	–	–	3 (75,0)	8 (44,4)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	–	–	–	1 (5,6)
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	–	3 (16,7)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	2 (50,0)	5 (27,8)
Diarrhoe	–	–	–	–	–	2 (11,1)
Schwellungen	–	1 (50,0)	–	–	–	1 (5,6)
Tag 351	–	–	–	–	**n = 2**	**n = 14**
Brustschmerzen	–	–	–	–	–	1 (7,1)
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	1 (50,0)	1 (7,1)
Kopfschmerzen	–	–	–	–	1 (50,0)	7 (50,0)
Reizbarkeit	–	–	–	–	–	1 (7,1)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	CKD-Stadium 2 (N = 3)	CKD-Stadium 3a (N = 1)	CKD-Stadium 3b (N = 2)	CKD-Stadium 4 (N = 9)	CKD-Stadium 5 (N = 40)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Angst	–	–	**–**	–	–	2 (14,3)
Schwächegefühl	–	–	**–**	–	1 (50,0)	2 (14,3)
Fatigue	–	–	**–**	–	2 (100,0)	6 (42,9)
Abdominelle Schmerzen	–	–	**–**	–	–	2 (14,3)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	**–**	–	1 (50,0)	5 (35,7)
Tag 407	–	–	**–**	–	**n = 1**	**n = 10**
Kurzatmigkeit	–	–	**–**	–	–	1 (10,0)
Kopfschmerzen	–	–	**–**	–	1 (100,0)	3 (30,0)
Reizbarkeit	–	–	**–**	–	–	1 (10,0)
Schwächegefühl	–	–	**–**	–	1 (100,0)	1 (10,0)
Fatigue	–	–	**–**	–	1 (100,0)	3 (30,0)
Abdominelle Schmerzen	–	–	**–**	–	–	1 (10,0)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	**–**	–	1 (100,0)	1 (10,0)
Diarrhoe	–	–	**–**	–	–	1 (10,0)
Schwellungen	–	–	**–**	–	–	2 (20,0)
Tag 463	–	**n = 1**	**–**	–	**n = 1**	**n = 8**
Brustschmerzen	–	–	**–**	–	–	1 (12,5)
Kurzatmigkeit	–	–	**–**	–	–	2 (25,0)
Kopfschmerzen	–	–	**–**	–	1 (100,0)	4 (50,0)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Reizbarkeit	–	–	–	–	–	1 (12,5)
Angst	–	–	–	–	–	1 (12,5)
Schwächegefühl	–	–	–	–	1 (100,0)	1 (12,5)
Fatigue	–	–	–	–	1 (100,0)	3 (37,5)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (100,0)	–	–	–	–
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	–	3 (37,5)
Diarrhoe	–	–	–	–	1 (100,0)	–
Schwellungen	–	–	–	–	–	2 (25,0)
Tag 519	–	–	–	–	–	**n = 6**
Kurzatmigkeit	–	–	–	–	–	1 (16,7)
Kopfschmerzen	–	–	–	–	–	2 (33,3)
Reizbarkeit	–	–	–	–	–	1 (16,7)
Angst	–	–	–	–	–	1 (16,7)
Fatigue	–	–	–	–	–	2 (33,3)
Übelkeit/ Erbrechen	–	–	–	–	–	2 (33,3)
Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtanzahl an Patienten, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.						

In Tabelle 4-165 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil an den in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten erwachsenen Patienten nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten. In der größten Subgruppe der Patienten, die zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen aufwiesen, wurden zur Baseline alle Symptome von mindestens 10/40 Patienten berichtet. Dabei waren Fatigue (30/40 Patienten, 81,1 %) und Schwächegefühl (29/40 Patienten, 78,4 %) die am häufigsten genannten Symptome. Weitere von diesen Patienten zur Baseline häufig berichtete Krankheitsanzeichen und Symptome umfassten Kurzatmigkeit (22/40 Patienten, 59,5 %), Kopfschmerzen (23/40 Patienten, 62,2 %), Übelkeit/Erbrechen (23/40 Patienten, 62,2 %) und Schwellungen (25/40 Patienten, 67,6 %). Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) zeigte sich in dieser Subgruppe eine deutliche Reduktion des Anteils der Patienten, die von Symptomen und Krankheitsanzeichen berichteten. So waren nur noch 17/34 Patienten (50,0 %) von Kopfschmerzen betroffen. Der Anteil der Patienten mit Fatigue oder Schwächegefühl reduzierte sich auf 44,1 % (15/34 Patienten) bzw. 29,4 % (10/34 Patienten). Kurzatmigkeit wurde nur noch von 5/34 Patienten (14,7 %) und Übelkeit/Erbrechen sowie Schwellungen wurden nur noch von 3/34 Patienten (8,8 %) berichtet.

In den Subgruppen der Patienten, die zur Baseline eine eGFR entsprechend der CKD-Stadien 2, 3a, 3b bzw. 4 aufwiesen, waren jeweils nur ≤ 9 Patienten enthalten. Daher ist die Aussagekraft der Daten dieser Subgruppen limitiert. Dennoch war auch hier im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab eine Reduktion des Anteils der Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen zu beobachten, sodass sich deskriptiv keine Unterschiede in der Wirkung von Ravulizumab auf das Vorhandensein extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome zwischen Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere zur Baseline feststellen ließen.

Subgruppenanalyse nach geografischer Region

Tabelle 4-166: Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil), die in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) sowie in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten, nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	Ostasien (N = 16)	Nordamerika (N = 6)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Baseline	**n = 33**	**n =15**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	11 (33,3)	4 (26,7)	1 (20,0)
Brustschmerzen	9 (27,3)	1 (6,7)	3 (60,0)
Kurzatmigkeit	20 (60,6)	4 (26,7)	4 (80,0)
Kopfschmerzen	23 (69,7)	7 (46,7)	4 (80,0)

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Verwirrtheit	8 (24,2)	–	3 (60,0)
Reizbarkeit	12 (36,4)	3 (20,0)	2 (40,0)
Angst	14 (42,4)	6 (40,0)	4 (80,0)
Schwächegefühl	29 (87,9)	4 (26,7)	4 (80,0)
Fatigue	27 (81,8)	8 (53,3)	4 (80,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	15 (45,5)	5 (33,3)	3 (60,0)
Abdominelle Schmerzen	14 (42,4)	4 (26,7)	2 (40,0)
Übelkeit/ Erbrechen	23 (69,7)	5 (33,3)	4 (80,0)
Diarrhoe	10 (30,3)	–	2 (40,0)
Schwellungen	21 (63,6)	7 (46,7)	4 (80,0)
Tag 8	**n = 34**	**n = 15**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	3 (8,8)	1 (6,7)	–
Brustschmerzen	8 (23,5)	–	2 (40,0)
Kurzatmigkeit	16 (47,1)	3 (20,0)	3 (60,0)
Kopfschmerzen	14 (41,2)	5 (33,3)	4 (80,0)
Verwirrtheit	4 (11,8)	1 (6,7)	–
Reizbarkeit	4 (11,8)	1 (6,7)	1 (20,0)
Angst	13 (38,2)	4 (26,7)	3 (60,0)
Schwächegefühl	22 (64,7)	6 (40,0)	3 (60,0)
Fatigue	27 (79,4)	7 (46,7)	3 (60,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	6 (17,6)	–	1 (20,0)
Abdominelle Schmerzen	8 (23,5)	2 (13,3)	–
Übelkeit/ Erbrechen	12 (35,3)	4 (26,7)	3 (60,0)
Diarrhoe	7 (20,6)	2 (13,3)	3 (60,0)
Schwellungen	12 (35,3)	4 (26,7)	1 (20,0)
Tag 15	**n = 34**	**n = 15**	**n = 5**
Gelbfärbung der Augen	1 (2,9)	–	–
Brustschmerzen	2 (5,9)	–	3 (60,0)
Kurzatmigkeit	10 (29,4)	5 (33,3)	3 (60,0)
Kopfschmerzen	8 (23,5)	3 (20,0)	3 (60,0)
Verwirrtheit	3 (8,8)	1 (6,7)	–
Reizbarkeit	–	1 (6,7)	1 (20,0)

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	Ostasien (N = 16)	Nordamerika (N = 6)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Angst	7 (20,6)	3 (20,0)	2 (40,0)
Schwächegefühl	16 (47,1)	5 (33,3)	4 (80,0)
Fatigue	21 (61,8)	6 (40,0)	4 (80,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	5 (14,7)	2 (13,3)	–
Abdominelle Schmerzen	5 (14,7)	2 (13,3)	1 (20,0)
Übelkeit/ Erbrechen	10 (29,4)	3 (20,0)	2 (40,0)
Diarrhoe	4 (11,8)	3 (20,0)	2 (40,0)
Schwellungen	7 (20,6)	5 (33,3)	3 (60,0)
Tag 22	**n = 34**	**n = 14**	**n = 4**
Gelbfärbung der Augen	–	1 (7,1)	–
Brustschmerzen	3 (8,8)	–	–
Kurzatmigkeit	13 (38,2)	3 (21,4)	1 (25,0)
Kopfschmerzen	10 (29,4)	3 (21,4)	3 (75,0)
Verwirrtheit	1 (2,9)	1 (7,1)	–
Reizbarkeit	2 (5,9)	2 (14,3)	1 (25,0)
Angst	9 (26,5)	4 (28,6)	1 (25,0)
Schwächegefühl	15 (44,1)	3 (21,4)	2 (50,0)
Fatigue	21 (61,8)	6 (42,9)	3 (75,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	9 (26,5)	3 (21,4)	–
Abdominelle Schmerzen	2 (5,9)	–	–
Übelkeit/ Erbrechen	12 (35,3)	1 (7,1)	1 (25,0)
Diarrhoe	3 (8,8)	2 (14,3)	1 (25,0)
Schwellungen	5 (14,7)	4 (28,6)	2 (50,0)
Tag 29	**n = 33**	**n = 15**	**n = 4**
Gelbfärbung der Augen	–	2 (13,3)	–
Brustschmerzen	5 (15,2)	3 (20,0)	1 (25,0)
Kurzatmigkeit	9 (27,3)	2 (13,3)	1 (25,0)
Kopfschmerzen	10 (30,3)	5 (33,3)	2 (50,0)
Verwirrtheit	–	1 (33,3)	–
Reizbarkeit	1 (3,0)	2 (13,3)	1 (25,0)
Angst	6 (18,2)	3 (20,0)	1 (25,0)
Schwächegefühl	18 (54,5)	4 (26,7)	2 (50,0)

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Fatigue	20 (60,6)	5 (33,3)	3 (75,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	8 (24,2)	2 (13,3)	1 (25,0)
Abdominelle Schmerzen	7 (21,2)	1 (6,7)	–
Übelkeit/ Erbrechen	8 (24,2)	3 (20,0)	1 (25,0)
Diarrhoe	5 (15,2)	3 (20,0)	2 (50,0)
Schwellungen	4 (12,1)	8 (53,3)	2 (50,0)
Tag 43	**n = 33**	**n = 13**	**n = 5**
Brustschmerzen	3 (9,1)	–	–
Kurzatmigkeit	7 (21,2)	–	–
Kopfschmerzen	8 (24,2)	2 (15,4)	2 (40,0)
Reizbarkeit	–	2 (15,4)	1 (20,0)
Angst	5 (15,2)	5 (38,5)	1 (20,0)
Schwächegefühl	15 (45,5)	3 (23,1)	2 (40,0)
Fatigue	20 (60,6)	7 (53,8)	3 (60,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (6,1)	2 (15,4)	2 (40,0)
Abdominelle Schmerzen	2 (6,1)	1 (7,7)	–
Übelkeit/ Erbrechen	9 (27,3)	3 (23,1)	–
Diarrhoe	3 (9,1)	–	1 (20,0)
Schwellungen	2 (6,1)	7 (53,8)	2 (40,0)
Tag 57	**n = 33**	**n = 14**	**n = 5**
Brustschmerzen	1 (3,0)	1 (7,1)	–
Kurzatmigkeit	5 (15,2)	3 (21,4)	–
Kopfschmerzen	9 (27,3)	4 (28,6)	2 (40,0)
Verwirrtheit	1 (3,0)	1 (7,1)	–
Reizbarkeit	2 (6,1)	4 (28,6)	1 (20,0)
Angst	3 (9,1)	5 (35,7)	–
Schwächegefühl	11 (33,3)	5 (35,7)	1 (20,0)
Fatigue	15 (45,5)	9 (64,3)	2 (40,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	4 (12,1)	4 (28,6)	2 (40,0)
Abdominelle Schmerzen	2 (6,1)	–	1 (20,0)
Übelkeit/ Erbrechen	4 (12,1)	2 (14,3)	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Diarrhoe	1 (3,0)	2 (14,3)	1 (20,0)
Schwellungen	3 (9,1)	4 (28,6)	2 (40,0)
Tag 71	**n = 34**	**n = 13**	**n = 5**
Brustschmerzen	4 (11,8)	1 (7,7)	–
Kurzatmigkeit	7 (20,6)	1 (7,7)	–
Kopfschmerzen	8 (23,5)	5 (38,5)	2 (40,0)
Verwirrtheit	1 (2,9)	1 (7,7)	–
Reizbarkeit	1 (2,9)	1 (7,7)	1 (20,0)
Angst	6 (17,6)	2 (15,4)	–
Schwächegefühl	9 (26,5)	2 (15,4)	1 (20,0)
Fatigue	17 (50,0)	7 (53,8)	2 (40,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	3 (8,8)	2 (15,4)	1 (20,0)
Abdominelle Schmerzen	3 (8,8)	2 (15,4)	–
Übelkeit/ Erbrechen	4 (11,8)	2 (15,4)	–
Diarrhoe	3 (8,8)	3 (23,1)	1 (20,0)
Schwellungen	3 (8,8)	6 (46,2)	2 (40,0)
Tag 85	**n = 32**	**n = 13**	**n = 5**
Brustschmerzen	1 (3,1)	–	–
Kurzatmigkeit	6 (18,8)	3 (23,1)	–
Kopfschmerzen	11 (34,4)	3 (23,1)	4 (80,0)
Verwirrtheit	3 (9,4)	1 (7,7)	–
Reizbarkeit	2 (6,3)	1 (7,7)	–
Angst	2 (6,3)	3 (23,1)	–
Schwächegefühl	10 (31,3)	3 (23,1)	2 (40,0)
Fatigue	16 (50,0)	5 (38,5)	3 (60,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,1)	3 (23,1)	–
Abdominelle Schmerzen	3 (9,4)	1 (7,7)	–
Übelkeit/ Erbrechen	4 (12,5)	1 (7,7)	–
Diarrhoe	3 (9,4)	1 (7,7)	1 (20,0)
Schwellungen	4 (12,5)	6 (46,2)	2 (40,0)
Tag 99	**n = 32**	**n = 13**	**n = 4**
Brustschmerzen	3 (9,4)	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	Ostasien (N = 16)	Nordamerika (N = 6)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Kurzatmigkeit	6 (18,8)	2 (15,4)	–
Kopfschmerzen	10 (31,3)	3 (23,1)	2 (50,0)
Verwirrtheit	1 (3,1)	–	–
Reizbarkeit	1 (3,1)	1 (7,7)	–
Angst	2 (6,3)	2 (15,4)	–
Schwächegefühl	11 (34,4)	2 (15,4)	1 (25,0)
Fatigue	15 (46,9)	5 (38,5)	2 (50,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (6,3)	1 (7,7)	–
Abdominelle Schmerzen	3 (9,4)	1 (7,7)	–
Übelkeit/ Erbrechen	6 (18,8)	1 (7,7)	–
Diarrhoe	3 (9,4)	–	1 (25,0)
Schwellungen	2 (6,3)	3 (23,1)	2 (50,0)
Tag 113	**n = 32**	**n = 11**	**n = 4**
Kurzatmigkeit	3 (9,4)	–	–
Kopfschmerzen	10 (31,3)	2 (18,2)	2 (50,0)
Verwirrtheit	1 (3,1)	–	–
Reizbarkeit	2 (6,3)	1 (9,1)	–
Angst	4 (12,5)	2 (18,2)	–
Schwächegefühl	7 (21,9)	3 (27,3)	1 (25,0)
Fatigue	11 (34,4)	5 (45,5)	3 (75,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,1)	1 (9,1)	–
Abdominelle Schmerzen	4 (12,5)	–	–
Übelkeit/ Erbrechen	6 (18,8)	2 (18,2)	–
Diarrhoe	2 (6,3)	–	1 (25,0)
Schwellungen	2 (6,3)	2 (18,2)	2 (50,0)
Tag 127	**n = 33**	**n = 12**	**n = 5**
Kurzatmigkeit	6 (18,2)	–	1 (20,0)
Kopfschmerzen	10 (30,3)	4 (33,3)	3 (60,0)
Verwirrtheit	1 (3,0)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,1)	1 (8,3)	–
Angst	6 (18,2)	4 (33,3)	–
Schwächegefühl	7 (21,2)	2 (16,7)	2 (40,0)

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	Ostasien (N = 16)	Nordamerika (N = 6)
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Fatigue	13 (39,4)	6 (50,0)	3 (60,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (6,1)	1 (8,3)	–
Abdominelle Schmerzen	6 (18,2)	2 (16,7)	–
Übelkeit/ Erbrechen	5 (15,2)	1 (8,3)	–
Diarrhoe	4 (12,1)	2 (16,7)	1 (20,0)
Schwellungen	2 (6,1)	1 (8,3)	2 (40,0)
Tag 141	**n = 32**	**n = 12**	**n = 5**
Kurzatmigkeit	6 (18,8)	–	1 (20,0)
Kopfschmerzen	11 (34,4)	5 (41,7)	3 (60,0)
Verwirrtheit	1 (3,1)	–	–
Reizbarkeit	3 (9,4)	1 (8,3)	–
Angst	5 (15,6)	4 (33,3)	–
Schwächegefühl	8 (25,0)	3 (25,0)	2 (40,0)
Fatigue	15 (46,9)	7 (58,3)	3 (60,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	2 (6,3)	–	–
Abdominelle Schmerzen	4 (12,5)	1 (8,3)	–
Übelkeit/ Erbrechen	8 (25,0)	2 (16,7)	–
Diarrhoe	6 (18,8)	–	–
Schwellungen	2 (6,3)	–	2 (40,0)
Tag 155	**n = 30**	**n = 12**	**n = 4**
Brustschmerzen	2 (6,7)	–	–
Kurzatmigkeit	5 (16,7)	–	–
Kopfschmerzen	12 (40,0)	2 (16,7)	3 (75,0)
Verwirrtheit	1 (3,3)	–	–
Reizbarkeit	3 (10,0)	–	–
Angst	6 (20,0)	1 (8,3)	–
Schwächegefühl	7 (23,3)	3 (25,0)	1 (25,0)
Fatigue	14 (46,7)	6 (50,0)	2 (50,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	1 (3,3)	–	–
Abdominelle Schmerzen	5 (16,7)	2 (16,7)	2 (50,0)
Übelkeit/ Erbrechen	2 (6,7)	2 (16,7)	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Diarrhoe	3 (10,0)	–	–
Schwellungen	3 (10,0)	1 (8,3)	2 (50,0)
Tag 169	**n = 30**	**n = 12**	**n = 5**
Brustschmerzen	1 (3,3)	–	–
Kurzatmigkeit	3 (10,0)	1 (8,3)	1 (20,0)
Kopfschmerzen	10 (33,3)	2 (16,7)	4 (80,0)
Verwirrtheit	2 (6,7)	–	–
Reizbarkeit	3 (10,0)	–	–
Angst	5 (16,7)	3 (25,0)	–
Schwächegefühl	9 (30,0)	2 (16,7)	1 (20,0)
Fatigue	13 (43,3)	4 (33,3)	3 (60,0)
Abdominelle Schmerzen	3 (10,0)	1 (8,3)	–
Übelkeit/ Erbrechen	1 (3,3)	1 (8,3)	–
Diarrhoe	3 (10,0)	–	1 (20,0)
Schwellungen	1 (3,3)	2 (16,7)	1 (20,0)
Tag 183	**n = 31**	**n = 12**	**n = 5**
Brustschmerzen	1 (3,2)	–	–
Kurzatmigkeit	4 (12,9)	1 (8,3)	–
Kopfschmerzen	13 (41,9)	4 (33,3)	3 (60,0)
Verwirrtheit	2 (6,5)	–	–
Reizbarkeit	2 (6,5)	–	1 (20,0)
Angst	4 (12,9)	4 (33,3)	–
Schwächegefühl	9 (29,0)	3 (25,0)	–
Fatigue	12 (38,7)	5 (41,7)	2 (40,0)
Abdominelle Schmerzen	5 (16,1)	1 (8,3)	–
Übelkeit/ Erbrechen	3 (9,7)	–	1 (20,0)
Diarrhoe	3 (9,7)	1 (8,3)	1 (20,0)
Schwellungen	3 (9,7)	–	1 (20,0)
Tag 239	**n = 19**	**n = 10**	**n = 4**
Gelbverfärbung der Augen	1 (5,3)	–	–
Brustschmerzen	1 (5,3)	–	–
Kurzatmigkeit	3 (15,8)	–	–
Kopfschmerzen	6 (31,6)	2 (20,0)	4 (100,0)

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Verwirrtheit	–	1 (10,0)	–
Reizbarkeit	1 (5,3)	1 (10,0)	1 (25,0)
Angst	4 (21,1)	2 (20,0)	1 (25,0)
Schwächegefühl	2 (10,5)	3 (30,0)	–
Fatigue	6 (31,6)	5 (50,0)	1 (25,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (10,0)	1 (25,0)
Abdominelle Schmerzen	3 (15,8)	–	–
Übelkeit/ Erbrechen	2 (10,5)	1 (10,0)	–
Diarrhoe	4 (21,1)	–	1 (25,0)
Schwellungen	–	2 (20,0)	1 (25,0)
Tag 295	**n = 13**	**n = 9**	**n = 3**
Brustschmerzen	2 (15,4)	–	–
Kurzatmigkeit	2 (15,4)	–	–
Kopfschmerzen	5 (38,5)	2 (22,2)	3 (100,0)
Reizbarkeit	2 (15,4)	–	–
Angst	3 (23,1)	1 (11,1)	–
Schwächegefühl	2 (15,4)	2 (22,2)	–
Fatigue	7 (53,8)	4 (44,4)	1 (33,3)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	–	1 (33,3)
Abdominelle Schmerzen	3 (23,1)	–	–
Übelkeit/ Erbrechen	2 (15,4)	4 (44,4)	1 (33,3)
Diarrhoe	1 (7,7)	–	1 (33,3)
Schwellungen	–	1 (11,1)	1 (33,3)
Tag 351	**n = 11**	**n = 6**	**n = 2**
Brustschmerzen	1 (9,1)	–	–
Kurzatmigkeit	2 (18,2)	–	–
Kopfschmerzen	6 (54,5)	–	2 (100,0)
Reizbarkeit	1 (9,1)	–	–
Angst	2 (18,2)	–	–
Schwächegefühl	3 (27,3)	–	–
Fatigue	5 (45,5)	1 (16,7)	2 (100,0)
Abdominelle Schmerzen	2 (18,2)	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Statistik	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Übelkeit/ Erbrechen	3 (27,3)	–	2 (100,0)
Tag 407	**n = 7**	**n = 6**	**n = 2**
Kurzatmigkeit	1 (14,3)	–	–
Kopfschmerzen	3 (42,9)	–	1 (50,0)
Reizbarkeit	1 (14,3)	–	–
Schwächegefühl	2 (28,6)	–	–
Fatigue	2 (28,6)	–	2 (100,0)
Abdominelle Schmerzen	1 (14,3)	–	–
Übelkeit/ Erbrechen	2 (28,6)	1 (16,7)	–
Diarrhoe	1 (14,3)	–	–
Schwellungen	1 (14,3)	–	1 (50,0)
Tag 463	**n = 6**	**n = 3**	**n = 2**
Brustschmerzen	1 (16,7)	–	–
Kurzatmigkeit	2 (33,3)	–	–
Kopfschmerzen	3 (50,0)	–	2 (100,0)
Reizbarkeit	1 (16,7)	–	–
Angst	1 (16,7)	–	–
Schwächegefühl	2 (33,3)	–	–
Fatigue	3 (50,0)	–	1 (50,0)
Leichte Blutergüsse/ abdominelle Blutungen	–	1 (33,3)	–
Übelkeit/ Erbrechen	2 (33,3)	–	1 (50,0)
Diarrhoe	1 (16,7)	–	–
Schwellungen	1 (16,7)	1 (33,3)	–
Tag 519	**n = 4**	–	**n = 1**
Kurzatmigkeit	1 (25,0)	–	–
Kopfschmerzen	2 (50,0)	–	1 (100,0)
Reizbarkeit	1 (25,0)	–	–
Angst	1 (25,0)	–	–
Fatigue	1 (25,0)	–	1 (100,0)
Übelkeit/ Erbrechen	1 (25,0)	–	1 (100,0)
Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtanzahl an Patienten, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.			

In Tabelle 4-166 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten erwachsenen Patienten nach geografischer Region dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt anhand des aHUS-Symptomfragebogens von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen berichteten. Zur Baseline berichteten in der Subgruppe der europäischen Patienten mindestens 8/33 Patienten von einem der genannten Symptome. Die meisten Patienten aus Europa berichteten von Schwächegefühl (29/33 Patienten, 87,9 %) und Fatigue (27/33 Patienten, 81,8 %). Weitere zur Baseline häufig von den europäischen Patienten berichtete Symptome umfassten Kurzatmigkeit (20/33 Patienten, 60,6 %), Kopfschmerzen (23/33 Patienten, 69,7 %), Übelkeit/Erbrechen (23/33 Patienten, 69,7 %) und Schwellungen (21/33 Patienten, 63,6 %). In der Subgruppe der ostasiatischen Patienten berichteten anteilig weniger Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen als bei den europäischen Patienten. Am häufigsten nannten die Patienten aus Ostasien zur Baseline Fatigue (8/15 Patienten, 53,3 %) und Schwellungen (7/15 Patienten, 46,7 %).

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) reduzierte sich unter Ravulizumab-Behandlung in beiden Subgruppen der Anteil der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten im Vergleich zur Baseline deutlich. Von den Patienten aus Europa berichteten nur noch 13/31 Patienten (41,9 %) von Kopfschmerzen und 12/34 Patienten (38,7 %) bzw. 9/31 Patienten (29,0 %) von Fatigue bzw. Schwächegefühl. Auch der Anteil der Patienten mit Kurzatmigkeit (4/31 Patienten, 12,9 %), Übelkeit/Erbrechen und Schwellungen (jeweils 3/31 Patienten, 9,7 %) hatte sich deutlich reduziert. Die Patienten aus Ostasien nannten insgesamt nur noch 7 Symptome bzw. Krankheitsanzeichen. Dabei hatte sich der Anteil der Patienten mit Fatigue auf 41,7 % (5/12 Patienten) reduziert und Schwellungen traten bei keinem Patienten mehr auf.

In der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika waren nur 6 Patienten enthalten. Daher ist die Aussagekraft der Daten dieser Subgruppe limitiert. Dennoch reduzierte sich auch bei diesen Patienten im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab der Anteil der von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten. Somit wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab unabhängig von der geografischen Region eine deutliche Reduktion des Anteils an Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen beobachtet.

4.3.2.3.3.7.5 Gesundheitszustand

Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden post-hoc für die Merkmale Geschlecht (männlich/weiblich), Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) und geografische Region (Europa, Ostasien, Nordamerika) jeweils Subgruppenanalysen für die beobachteten EQ-5D VAS-Werte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie für die Veränderung zur Baseline und für die Anzahl und den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Wert um die klinische Relevanzschwelle von mindestens 10 Punkten durchgeführt. Dabei wurden die für die

Gesamtpopulation der Studie durchgeführten Wirksamkeitsanalysen für jede Subgruppe wiederholt (180).

Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Tabelle 4-167: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
Baseline				
n	37	–	15	–
Mittelwert (SD)	39,97 (28,343)	–	61,47 (24,050)	–
Median	40,00	–	65,00	–
Min; Max	0; 100	–	0; 90	–
Tag 8				
n	37	36	16	14
Mittelwert (SD)	55,03 (25,143)	14,64 (22,502)	73,06 (18,386)	8,36 (11,507)
Median	60,00	14,00	80,00	10,00
Min; Max	6; 90	-41; 63	50; 100	-15; 30
LS-Mittelwert	–	14,662	–	9,363
95 %-KI	–	8,076; 21,248	–	1,484; 17,242
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0213
Tag 29				
n	35	34	17	15
Mittelwert (SD)	65,11 (24,422)	24,71 (26,072)	73,53 (22,998)	11,87 (10,829)
Median	70,00	24,00	80,00	10,00
Min; Max	7; 100	-40; 80	7; 100	-5; 31
LS-Mittelwert	–	24,809	–	11,629
95 %-KI	–	18,137; 31,481	–	3,840; 19,418
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0047
Tag 71				
n	34	33	16	14
Mittelwert (SD)	74,12 (19,886)	34,42 (29,390)	81,00 (15,288)	20,29 (19,746)
Median	80,00	30,00	85,50	15,00
Min; Max	7; 100	-10; 88	51; 100	0; 75

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 37)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**	**Beobachteter Wert**	**Absolute Veränderung zur Baseline**
LS-Mittelwert	–	33,125	–	19,143
95 %-KI	–	26,390; 39,861	–	11,317; 26,969
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 127				
n	32	31	16	14
Mittelwert (SD)	76,72 (20,252)	37,03 (31,902)	80,88 (17,095)	18,36 (15,873)
Median	80,00	35,00	88,50	10,00
Min; Max	8; 100	-20; 90	55; 100	4; 59
LS-Mittelwert	–	35,080	–	18,554
95 %-KI	–	28,186; 41,973	–	10,667; 26,441
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 183				
n	32	31	16	14
Mittelwert (SD)	79,47 (16,658)	38,84 (30,334)	81,31 (18,832)	17,93 (22,575)
Median	80,00	45,00	90,00	11,00
Min; Max	35; 100	-40; 84	45; 100	-20; 75
LS-Mittelwert	–	38,747	–	18,345
95 %-KI	–	31,760; 45,735	–	10,491; 26,199
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001
Tag 351				
n	10	9	9	7
Mittelwert (SD)	83,10 (15,885)	38,67 (36,249)	76,00 (16,447)	15,00 (25,206)
Median	84,50	40,00	80,00	10,00
Min; Max	50; 100	-40; 81	45; 95	-10; 69
LS-Mittelwert	–	37,250	–	14,585
95 %-KI	–	25,949; 48,550	–	5,412; 23,757
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0025

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer für die Studie ALXN1210-aHUS-311 basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline beinhaltete.

Die EQ-5D VAS-Werte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Geschlecht sind in Tabelle 4-167 dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zur Baseline betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert in der Subgruppe der Patientinnen 40,0 Punkte (SD = 28,3, Median = 40,0) und in der Subgruppe der Patienten 61,5 Punkte (SD = 24,1, Median = 65,0).

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab bei beiden Geschlechtern im Mittel ein statistisch signifikanter Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. An Tag 183 lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert bei den Patientinnen bei 79,5 Punkte (SD = 16,7, Median = 80,0) und die geschätzte mittlere Verbesserung betrug 38,7 Punkte (95 %-KI = [31,8; 45,7], p < 0,0001). In der Subgruppe der Männer lag an Tag 183 der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert bei 81,3 Punkten (SD = 18,8, Median = 90,0) mit einer signifikanten geschätzten mittleren Verbesserung von 17,9 Punkten (95 %-KI = [10,25; 26,2], p < 0,0001) im Vergleich zur Baseline. Somit wiesen beide Subgruppen am Ende der initialen Evaluationsperiode vergleichbare VAS-Werte im EQ-5D auf.

Tabelle 4-168: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	**Männlich (N = 19)**
Tag 8		
n/m	23/36	8/14
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	63,9 (46,2; 79,2)	57,1 (28,9; 82,3)
Tag 29		
n/m	23/34	8/15
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	67,6 (49,5; 82,6)	53,3 (26,6; 78,7)
Tag 71		
n/m	25/33	11/14
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	75,8 (57,7; 88,9)	78,6 (49,2; 95,3)
Tag 127		
n/m	24/31	11/14
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	77,4 (58,9; 90,4)	78,6 (49,2; 95,3)

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	
	Weiblich (N = 39)	Männlich (N = 19)
Tag 183		
n/m	27/31	11/14
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	87,1 (70,2; 96,4)	78,6 (49,2; 95,3)
Tag 351		
n/m	8/9	5/7
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	88,9 (51,8; 99,7)	71,4 (29,0; 96,3)
Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes von mindestens 10 Punkten erreicht hatten. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.		

In Tabelle 4-168 ist die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Geschlecht dargestellt. An Tag 183 unter Ravulizumab-Behandlung zeigten 87,1 % (27/31 Patientinnen, 95 %-KI = [70,2; 96,4]) der Patientinnen und 78,6 % (11/14 Patienten, 95 %-KI = [49,2; 95,3]) der Patienten eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte, sodass bei beiden Geschlechtern bei einem hohen Patientenanteil klinisch relevante Verbesserungen des Gesundheitszustandes zu beobachten war. Der hohe Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes blieb bei beiden Geschlechtern auch in der Extensionsperiode bestehen.

Subgruppenanalysen nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Tabelle 4-169: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	34	–	13	–	5	–
Mittelwert (SD)	45,41 (27,978)	–	55,38 (29,647)	–	27,40 (25,900)	–
Median	47,50	–	61,00	–	10,00	–
Min; Max	0; 90	–	0; 100	–	6; 60	–
Tag 8						
n	33	32	15	13	5	5
Mittelwert (SD)	61,21 (25,700)	13,94 (20,660)	65,07 (18,900)	9,69 (18,878)	41,80 (28,499)	14,40 (23,201)
Median	67,00	14,00	60,00	10,00	50,00	8,00
Min; Max	7; 100	-41; 63	40; 100	-20; 50	6; 70	-1; 55
LS-Mittelwert	–	14,067	–	9,654	–	–
95 %-KI	–	7,171; 20,963	–	1,582; 17,727	–	–
p-Wert	–	0,0002	–	0,0209	–	–
Tag 29						
n	33	32	14	12	5	5
Mittelwert (SD)	68,97 (24,373)	22,88 (21,492)	73,50 (14,437)	16,58 (26,959)	44,80 (34,237)	17,40 (27,682)
Median	75,00	22,00	77,50	11,50	65,00	5,00

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	7; 100	-40; 73	50; 90	-10; 80	7; 75	-2; 65
LS-Mittelwert	–	22,820	–	16,992	–	–
95 %-KI	–	16,244; 29,396	–	8,797; 25,187	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0002	–	–
Tag 71						
n	32	31	14	12	4	4
Mittelwert (SD)	79,47 (17,554)	34,97 (24,835)	76,79 (10,642)	22,08 (30,770)	49,50 (30,817)	17,75 (34,837)
Median	83,50	30,00	75,00	15,00	55,50	0,50
Min; Max	30; 100	-10; 88	60; 95	-10; 80	7; 80	0; 70
LS-Mittelwert	–	32,819	–	20,786	–	–
95 %-KI	–	26,792; 38,845	–	12,589; 28,982	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–
Tag 127						
n	32	31	12	10	4	4
Mittelwert (SD)	79,56 (17,696)	33,03 (28,111)	80,83 (12,876)	27,50 (31,841)	58,25 (36,591)	26,50 (36,565)
Median	85,00	35,00	80,00	12,50	67,50	12,00
Min; Max	40; 100	-20; 90	60; 99	-10; 80	8; 90	2; 80
LS-Mittelwert	–	32,638	–	24,579	–	–
95 %-KI	–	25,950; 39,327	–	15,844; 33,314	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 7)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	32	31	12	10	4	4
Mittelwert (SD)	80,47 (18,484)	32,94 (26,568)	81,42 (14,619)	26,90 (35,707)	73,00 (16,207)	41,25 (41,516)
Median	85,00	29,00	83,00	22,50	75,00	42,00
Min; Max	35; 100	-40; 84	50; 100	-20; 80	52; 90	1; 80
LS-Mittelwert	–	34,111	–	24,607	–	–
95 %-KI	–	27,545; 40,677	–	15,573; 33,642	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	<0,0001	–	–
Tag 351						
n	14	13	5	3	–	–
Mittelwert (SD)	79,79 (17,152)	31,62 (34,638)	79,60 (14,571)	14,00 (26,230)	–	–
Median	82,00	25,00	82,00	10,00	–	–
Min; Max	45; 100	-40; 81	60; 95	-10; 42	–	–
LS-Mittelwert	–	28,740	–	24,019	–	–
95 %-KI	–	20,605; 36,875	–	9,896; 38,143	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0013	–	–

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer für die Studie ALXN1210-aHUS-311 basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline beinhaltete.

In Tabelle 4-169 sind die EQ-5D VAS-Werte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert in der Subgruppe der Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren 45,4 Punkte (SD = 28,0, Median = 47,5) und in der Subgruppe der Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren 55,4 Punkte (SD = 29,6, Median = 61,0). Die Patienten ≥ 65 Jahre berichteten zur Baseline im Durchschnitt einen EQ-5D VAS-Wert von 27,4 Punkten (SD = 25,9, Median = 10,0) und damit von einem numerisch schlechteren Gesundheitszustand als Patienten < 65 Jahre. In dieser Subgruppe lagen jedoch nur Daten von 5 Patienten vor, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe dementsprechend eingeschränkt ist.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab in allen Altersgruppen im Mittel ein Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. An Tag 183 lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert bei den Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren bei 80,5 Punkten (SD = 18,5, Median = 85,0). Die geschätzte mittlere Verbesserung relativ zur Baseline betrug 32,9 Punkte (95 %-KI = [27,5; 40,7]) und war statistisch signifikant (p < 0,0001). In der Subgruppe der Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren betrug der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert an Tag 183 81,4 Punkte (SD = 14,6, Median = 83,0) mit einer statistisch signifikanten geschätzten mittleren Verbesserung relativ zur Baseline von 26,9 Punkten (95 %-KI = [15,6; 33,6], p < 0,0001). Bei den Patienten ≥ 65 Jahre (n = 4) lag der mittlere EQ-5D VAS-Wert am Ende der initialen Evaluationsperiode bei 73,0 Punkten (SD = 16,2, Median = 75,0) und hatte sich im Vergleich zur Baseline im Mittel um 41,3 Punkte (SD = 41,5, Median = 42,0) verbessert. Somit wiesen die Patienten aller Altersgruppen am Ende der initialen Evaluationsperiode vergleichbare EQ-5D VAS-Werte auf.

Tabelle 4-170: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 7)**
Tag 8			
n/m	21/32	8/13	2/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	65,6 (46,8; 81,4)	61,5 (31,6; 86,1)	40,0 (5,3; 85,3)
Tag 29			
n/m	23/32	6/12	2/5
Prozentualer Anteil	71,9	50,0	40,0

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)	**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**	**≥ 65 Jahre (N = 7)**
(95 %-KI)	(53,3; 86,3)	(21,1; 78,9)	(5,3; 85,3)
Tag 71			
n/m	28/31	7/12	1/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	90,3 (74,2; 98,0)	58,3 (27,7; 84,8)	25,0 (0,6; 80,6)
Tag 127			
n/m	25/31	8/10	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	80,6 (62,5; 92,5)	80,0 (44,4; 97,5)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 183			
n/m	28/31	7/10	3/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	90,3 (74,2; 98,0)	70,0 (34,8; 93,3)	75,0 (19,4; 99,4)
Tag 351			
n/m	11/13	2/3	–
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	84,6 (54,6; 98,1)	66,7 (9,4; 99,2)	–

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.

Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-170 sind die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation dargestellt. An Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung zeigten 28/31 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahren (90,3 %, 95 %-KI = [74,2; 98,0]) und 7/10 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (70,0 %, 95 %-KI = [34,8; 93,3]) eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes. Außerdem war bei 3/4 Patienten ≥ 65 Jahre (75,0 %, 95 %-KI = [19,4; 99,4]) eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline zu beobachten. Somit war in allen Altersgruppen bei einem hohen Anteil an Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes zu verzeichnen. In der Extensionsperiode der Studie an Tag 351 wurde der hohe Anteil an Respondern bei den 18- bis < 45-Jährigen mit 84,6 % (11/13 Patienten, 95 %-KI = [54,6; 98,1]) bestätigt. In der Subgruppe der 45 bis < 65-jährigen Patienten lagen nur noch Daten von 3 Patienten vor, sodass die Aussagekraft dieser Ergebnisse limitiert ist.

Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline)

Tabelle 4-171: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Baseline												
n	–	–	3	–	1	–	2	–	9	–	36	–
Mittelwert (SD)	–	–	71,67 (10,408)	–	62,00 (NA)	–	32,50 (45,962)	–	66,89 (23,486)	–	39,08 (27,746)	–
Median	–	–	75,00	–	62,00	–	32,50	–	65,00	–	40,00	–
Min; Max	–	–	60; 80	–	62; 62	–	0; 65	–	30; 100	–	0; 90	–
Tag 8												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	9	9	37	34
Mittelwert (SD)	–	–	83,67 (5,508)	12,00 (10,817)	80,00 (NA)	18,00 (NA)	52,50 (31,820)	20,00 (14,142)	69,11 (14,861)	2,22 (21,592)	57,78 (25,228)	16,79 (18,342)
Median	–	–	81,00	15,00	80,00	18,00	52,50	20,00	65,00	2,00	60,00	11,50
Min; Max	–	–	80; 90	0; 21	80; 80	18; 18	30; 75	10; 30	50; 90	-40; 30	6; 100	-15; 63
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	15,974
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	9,250; 22,698
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
Tag 29												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	8	8	37	34
Mittelwert (SD)	–	–	85,00 (8,660)	13,33 (11,547)	93,00 (NA)	31,00 (NA)	70,00 (28,284)	37,50 (17,678)	67,50 (17,321)	-4,00 (15,362)	64,89 (25,614)	25,12 (22,239)
Median	–	–	80,00	20,00	93,00	31,00	70,00	37,50	70,00	1,50	70,00	20,50
Min; Max	–	–	80; 95	0; 20	93; 93	31; 31	50; 90	25; 50	45; 90	-40; 5	7; 100	-10; 80
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	24,899
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	17,990; 31,808
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 71												
n	–	–	2	2	1	1	2	2	9	9	35	32
Mittelwert (SD)	–	–	92,50 (3,536)	22,50 (17,678)	98,00 (NA)	36,00 (NA)	90,00 (14,142)	57,50 (31,820)	77,56 (12,461)	10,67 (16,062)	73,29 (20,092)	34,00 (28,765)
Median	–	–	92,50	22,50	98,00	36,00	90,00	57,50	80,00	20,00	78,00	27,00
Min; Max	–	–	90; 95	10; 35	98; 98	36; 36	80; 100	35; 80	60; 95	-10; 30	7; 100	-10; 88
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	31,474
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	24,119; 38,828

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 127												
n	–	–	3	3	1	1	1	1	8	8	34	31
Mittelwert (SD)	–	–	94,33 (4,041)	22,67 (14,189)	99,00 (NA)	37,00 (NA)	90,00 (NA)	90,00 (NA)	75,50 (18,609)	10,13 (13,120)	75,82 (19,803)	34,97 (30,370)
Median	–	–	95,00	20,00	99,00	37,00	90,00	90,00	80,00	8,50	80,00	35,00
Min; Max	–	–	90; 98	10; 38	99; 99	37; 37	90; 90	90; 90	45; 99	-10; 30	8; 100	-20; 85
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	33,599
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	26,410; 40,789
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 183												
n	–	–	3	3	1	1	2	2	7	7	34	31
Mittelwert (SD)	–	–	96,67 (5,774)	25,00 (15,000)	98,00 (NA)	36,00 (NA)	90,00 (14,142)	57,50 (31,820)	77,86 (17,286)	7,43 (24,144)	77,53 (17,474)	36,52 (30,000)
Median	–	–	100,00	25,00	98,00	36,00	90,00	57,50	80,00	20,00	80,00	31,00
Min; Max	–	–	90; 100	10; 40	98; 98	36; 36	80; 100	35; 80	50; 100	-40; 25	35; 100	-20; 84
LS-Mittelwert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	36,818
95 %-KI	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30,022;

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 9)		CKD-Stadium 5 (N = 40)	
Statistik	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline	Beob-achteter Wert	Absolute Ver-änderung zur Baseline
												43,614
p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	<0,0001
Tag 351												
n	–	–	2	2	–	–	–	–	2	2	14	11
Mittelwert (SD)	–	–	95,00 (7,071)	17,50 (10,607)	–	–	–	–	67,00 (24,042)	-19,50 (28,991)	78,64 (15,525)	37,91 (31,018)
Median	–	–	95,00	17,50	–	–	–	–	67,00	-19,50	80,00	40,00
Min; Max	–	–	90; 100	10; 25	–	–	–	–	50; 84	-40; 1	45; 100	-10; 81
LS-Mittelwert	–	–			–	–	–	–	–	–	–	34,813
95 %-KI	–	–			–	–	–	–	–	–	–	27,133; 42,493
p-Wert	–	–			–	–	–	–	–	–	–	<0,0001

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer für die Studie ALXN1210-aHUS-311 basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline beinhaltete.

In Tabelle 4-171 sind die EQ-5D VAS-Werte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) dargestellt. In der größten Subgruppe der Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert zur Baseline 39,1 Punkte (SD = 27,7, Median = 40,0). Damit beurteilten die Patienten ihren Gesundheitszustand im Durchschnitt als mittelmäßig. In den Subgruppen der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 2, 3a, 3b und 4 entsprechenden eGFR waren jeweils nur ≤ 9 Patienten eingeschlossen, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppen eingeschränkt ist.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab bei den Patienten mit Baseline-CKD-Stadium 5 im Mittel ein statistisch signifikanter Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. So lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert dieser Patienten an Tag 183 bei 77,5 Punkten (SD = 17,5, Median = 80,0). Die geschätzte mittlere Verbesserung relativ zur Baseline betrug 36,8 Punkte (95 %-KI = [30,0; 43,6], $p < 0,0001$). Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes blieb auch im weiteren Verlauf der Studie bestehen: An Tag 351 der Extensionsperiode lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert der Patienten mit CKD-Stadium 5 zur Baseline bei 78,6 Punkten (SD = 15,5, Median = 80,0) mit einer statistisch signifikanten geschätzten mittleren Verbesserung um 34,8 Punkte (95 %-KI = [27,1; 42,5], $p < 0,0001$) im Vergleich zur Baseline.

Tabelle 4-172: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Tag 8						
n/m	–	2/3	1/1	2/2	4/9	22/34
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	44,4 (13,7; 78,8)	64,7 (46,5; 80,3)
Tag 29						
n/m	–	2/3	1/1	2/2	0/8	25/34
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	0,0 (0,0; 36,9)	73,5 (55,6; 87,1)
Tag 71						
n/m	–	2/2	1/1	2/2	5/9	25/32
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	55,6 (21,2; 86,3)	78,1 (60,0; 90,7)
Tag 127						
n/m	–	3/3	1/1	1/1	4/8	25/31
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	50,0 (15,7; 84,3)	80,6 (62,5; 92,5)
Tag 183						
n/m	–	3/3	1/1	2/2	4/7	27/31
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (2,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	57,1 (18,4; 90,1)	87,1 (70,2; 96,4)

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	CKD-Stadium 1 (N = 0)	**CKD-Stadium 2 (N = 3)**	**CKD-Stadium 3a (N = 1)**	**CKD-Stadium 3b (N = 2)**	**CKD-Stadium 4 (N = 9)**	**CKD-Stadium 5 (N = 40)**
Tag 351						
n/m	–	2/2	–	–	0/2	10/11
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	–	100,0 (15,8; 100,0)	–	–	0,0 (0,0; 84,2)	90,9 (58,7; 99,8)
Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes von mindestens 10 Punkten erreicht hatten. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.						

In Tabelle 4-172 sind die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) dargestellt. Im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab steigerte sich bei den Patienten, die zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR aufwiesen, der Anteil an Respondern kontinuierlich. An Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung zeigten 27/31 dieser Patienten (87,1 %, 95 %-KI = [70,2; 96,4]) eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes. Auch in der Extensionsperiode der Studie an Tag 351 war der Anteil an Respondern in dieser Subgruppe mit 90,9 % (10/11 Patienten, 95 %-KI = [58,7; 99,8]) gleichbleibend hoch.

Subgruppenanalysen nach geografischer Region

Tabelle 4-173: EQ-5D VAS-Werte in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	32	–	15	–	5	–
Mittelwert (SD)	37,81 (27,243)	–	64,33 (22,569)	–	45,20 (33,988)	–
Median	37,50	–	65,00	–	40,00	–
Min; Max	0; 90	–	10; 90	–	6; 100	–
Tag 8						
n	33	30	15	15	5	5
Mittelwert (SD)	57,30 (25,422)	17,37 (23,066)	69,20 (19,764)	4,87 (7,577)	55,20 (30,417)	10,00 (22,361)
Median	60,00	19,00	70,00	2,00	60,00	10,00
Min; Max	7; 100	-41; 63	18; 91	-10; 20	6; 80	-20; 40
LS-Mittelwert	–	17,349	–	4,518	–	–
95 %-KI	–	9,273; 25,425	–	-0,901; 9,937	–	–
p-Wert	–	0,0001	–	0,1003	–	–
Tag 29						
n	33	30	15	15	4	4
Mittelwert (SD)	66,67 (23,800)	28,00 (25,308)	72,27 (22,018)	7,93 (10,194)	61,25 (37,089)	14,75 (22,911)
Median	70,00	25,00	80,00	5,00	74,00	15,50

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	7; 100	-40; 80	8; 95	-10; 30	7; 90	-10; 38
LS-Mittelwert	–	27,972	–	7,585	–	–
95 %-KI	–	20,241; 35,703	–	2,166; 13,004	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0070	–	–
Tag 71						
n	32	29	13	13	5	5
Mittelwert (SD)	77,84 (16,430)	41,41 (27,196)	76,92 (15,505)	9,23 (12,538)	65,00 (35,700)	19,80 (23,317)
Median	80,00	36,00	80,00	10,00	70,00	20,00
Min; Max	30; 100	-10; 88	51; 100	-10; 25	7; 95	-5; 53
LS-Mittelwert	–	38,647	–	9,613	–	–
95 %-KI	–	32,118; 45,176	–	4,046; 15,180	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0011	–	–
Tag 127						
n	31	28	12	12	5	5
Mittelwert (SD)	79,39 (16,572)	41,36 (31,219)	79,00 (17,730)	11,08 (9,170)	68,00 (35,405)	22,80 (21,417)
Median	80,00	39,00	83,50	10,00	75,00	30,00
Min; Max	40; 100	-20; 90	45; 100	-10; 22	8; 99	-1; 48
LS-Mittelwert	–	40,256	–	9,877	–	–
95 %-KI	–	33,251; 47,262	–	4,136; 15,618	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0011	–	–

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N = 16)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	31	28	12	12	5	5
Mittelwert (SD)	80,10 (17,859)	40,54 (30,904)	78,75 (18,301)	10,83 (13,637)	83,20 (12,598)	38,00 (27,486)
Median	80,00	42,50	85,00	10,00	85,00	45,00
Min; Max	35; 100	-40; 84	45; 100	-20; 25	65; 100	0; 74
LS-Mittelwert	–	41,088	–	9,293	–	–
95 %-KI	–	33,860; 48,317	–	3,518; 15,068	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0021	–	–
Tag 351						
n	11	8	6	6	2	2
Mittelwert (SD)	78,45 (16,682)	37,50 (44,062)	81,67 (19,211)	11,83 (7,885)	81,00 (1,414)	41,00 (1,414)
Median	80,00	53,50	87,00	10,00	81,00	41,00
Min; Max	50; 100	-40; 81	45; 100	1; 25	80; 82	40; 42
LS-Mittelwert	–	34,079	–	9,393	–	–
95 %-KI	–	23,680; 44,478	–	3,221; 15,564	–	–
p-Wert	–	<0,0001	–	0,0035	–	–

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Schätzer für die Studie ALXN1210-aHUS-311 basieren auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline beinhaltete.

In Tabelle 4-173 sind die EQ-5D VAS-Werte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach geografischer Region dargestellt. In der Subgruppe der europäischen Patienten betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert zur Baseline 37,8 Punkte (SD = 27,2, Median = 37,5) und in der Subgruppe der ostasiatischen Patienten 64,3 Punkte (SD = 22,6, Median = 65,0). Somit beurteilten die Patienten in Europa ihren Gesundheitszustand zur Baseline im Durchschnitt als schlechter als Patienten in Ostasien. In der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika waren nur 6 Patienten eingeschlossen, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Subgruppe limitiert ist.

Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich bei Patienten in Europa und Ostasien im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab im Mittel ein statistisch signifikanter Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. An Tag 183 lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert bei den Patienten in Europa bei 80,1 Punkten (SD = 17,9, Median = 80,0). Dabei betrug die geschätzte mittlere Verbesserung 40,5 Punkte (95 %-KI = [33,9; 48,3], p < 0,0001). Bei den ostasiatischen Patienten lag zu diesem Zeitpunkt der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert bei 78,8 Punkten (SD = 18,3, Median = 85,0) mit einer statistisch signifikanten geschätzten mittleren Verbesserung um 10,8 Punkte (95 %-KI = [3,5; 15,1], p = 0,0021) im Vergleich zur Baseline. Damit wiesen die Patienten beider Regionen zum Ende der initialen Evaluationsperiode einen vergleichbaren Gesundheitszustand auf. Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes blieb bei den Patienten beider Regionen auch in der Extensionsperiode (Tag 351) bestehen.

Tabelle 4-174: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) und in der Extensionsperiode der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
Tag 8			
n/m	23/30	5/15	3/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	76,7 (57,7; 90,1)	33,3 (11,8; 61,6)	60,0 (14,7; 94,7)
Tag 29			
n/m	24/30	5/15	2/4
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	80,0 (61,4; 92,3)	33,3 (11,8; 61,6)	50,0 (6,8; 93,2)
Tag 71			
n/m	26/29	7/13	3/5
Prozentualer Anteil	89,7	53,8	60,0

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311		
	Europa (N = 34)	**Ostasien (N = 16)**	**Nordamerika (N = 6)**
(95 %-KI)	(72,6; 97,8)	(25,1; 80,8)	(14,7; 94,7)
Tag 127			
n/m	24/28	8/12	3/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	85,7 (67,3; 96,0)	66,7 (34,9; 90,1)	60,0 (14,7; 94,7)
Tag 183			
n/m	25/28	9/12	4/5
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	89,3 (71,8; 97,7)	75,0 (42,8; 94,5)	80,0 (28,4; 99,5)
Tag 351			
n/m	6/8	5/6	2/2
Prozentualer Anteil (95 %-KI)	75,0 (34,9; 96,8)	83,3 (35,9; 99,6)	100,0 (15,8; 100,0)

Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.

Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode.

In Tabelle 4-174 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte in der Studie ALXN1210-aHUS-311 nach geografischer Region dargestellt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung zeigten 25/28 Patienten in Europa (89,3 %, 95 %-KI = [71,8; 97,7]) und 9/12 Patienten in Ostasien (75,0 %, 95 %-KI = [42,8; 94,5]) eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes. Auch in der Extensionsperiode der Studie war in beiden Regionen ein hoher Anteil an Respondern zu beobachten. Da zu diesem Zeitpunkt in allen drei Subgruppen jedoch nur noch Daten von < 10 Patienten vorlagen, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse eingeschränkt.

4.3.2.3.3.7.6 Unerwünschte Ereignisse

Für die Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden post-hoc für die Merkmale Geschlecht (männlich/weiblich), Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre, 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Krankheitsschwere (CKD-Stadium zur Baseline) und geografische Region (Europa, Ostasien, Nordamerika) jeweils deskriptive Subgruppenanalysen für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie für das Auftreten

unerwünschter Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen dokumentiert wurden, nach SOC und PT durchgeführt (181).

Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Tabelle 4-175: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach Geschlecht

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 39)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	39 (100,0)	603	19 (100,0)	215
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)	19 (48,7)	48	11 (57,9)	23
UE, die zum Tod führten	1 (2,6)	1	2 (10,5)	2
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	2 (5,1)	2	1 (5,3)	1
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	2 (5,1)	2	1 (5,3)	1
UE, die zum Studienabbruch führten	2 (5,1)	2	1 (5,3)	1
SUE, die zum Studienabbruch führten	2 (5,1)	2	1 (5,3)	1
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	2 (5,1)	3	2 (10,5)	3
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Zusammenhang mit der Studienmedikation				
Zusammenhang	14 (35,9)	50	6 (31,6)	8
Kein Zusammenhang	39 (100,0)	553	19 (100,0)	207
Schweregrad				
Grad 1	35 (89,7)	324	19 (100,0)	130
Grad 2	33 (84,6)	169	13 (68,4)	54
Grad 3	21 (53,8)	94	10 (52,6)	22
Grad 4	10 (25,6)	15	4 (21,1)	7
Grad 5	1 (2,6)	1	2 (10,5)	2

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

In Tabelle 4-175 sind die UE, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 auftraten, nach Geschlecht dargestellt. In beiden Subgruppen trat bei allen Patienten (100 %) mindestens ein UE auf (weiblich: 39/39 Patienten; männlich: 19/19 Patienten). Bei 19/39 Patientinnen (48,7 %) und bei 11/19 Patienten (57,9 %) trat mindestens ein SUE auf. Dabei führten in beiden Gruppen bei einem ähnlich hohen Patientenanteil SUE zum Abbruch der Behandlung (weiblich: 2/39 Patientinnen, 5,1 %; männlich: 1/19 Patienten, 5,3 %) bzw. zum Studienabbruch (weiblich: 2/39 Patientinnen, 5,1 %; männlich: 1/19 Patienten, 5,3 %). Bei beiden Geschlechtern traten bei jeweils 2 Patienten UE während er Studienmedikament-Infusion auf (weiblich: 2/39 Patientinnen, 5,1 %; männlich: 2/19 Patienten, 10,5 %). Außerdem stand in beiden Subgruppen der Großteil der UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (weiblich: 553/603 Ereignisse; männlich: 207/215 Ereignisse) und nur bei 35,9 % der weiblichen Patientinnen und bei 31,6 % der männlichen Patienten (weiblich: 14/39 Patientinnen, 35,9 %, 50/603 Ereignisse; männlich: 6/19 Patienten, 31,6 %, 8/215 Ereignisse) traten im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE auf. Zudem wurde die Mehrzahl der Ereignisse bei beiden Geschlechtern dem Schweregrad 1 (weiblich: 35/39 Patientinnen, 89,7 %, 324/603 Ereignisse; männlich: 19/19 Patienten 100,0 %, 130/215 Ereignisse) oder 2 (weiblich: 33/39 Patientinnen, 84,6 %, 169/603 Ereignisse; männlich: 13/19 Patienten, 68,4 %, 54/215 Ereignisse) zugeordnet. Bei einer Patientin (2,6 %) trat ein UE vom Schweregrad 5 auf. Bei Männern wurden bei 2/19 Patienten (10,5 %) insgesamt 2/215 Ereignisse dem Schweregrad 5 zugeordnet. Damit ließen sich insgesamt hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Ravulizumab in der Studie ALXN1210-aHUS-311 keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellen.

Tabelle 4-176: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach Geschlecht der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 39)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**39 (100,0)**	**603**	**19 (100,0)**	**215**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**26 (66,7)**	**80**	**13 (68,4)**	**31**
Diarrhoe	14 (35,9)	19	4 (21,1)	5
Übelkeit	12 (30,8)	15	1 (5,3)	1
Erbrechen	12 (30,8)	14	3 (15,8)	4
Abdominelle Schmerzen	5 (12,8)	8	2 (10,5)	2
Obstipation	4 (10,3)	4	4 (21,1)	6
Dyspepsie	2 (5,1)	2	2 (10,5)	2
Gastritis	–	–	2 (10,5)	2

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 39)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Erkrankungen des Nervensystems	**25 (64,1)**	**54**	**9 (47,4)**	**15**
Kopfschmerzen	16 (41,0)	22	5 (26,3)	6
Benommenheit	2 (5,1)	2	5 (26,3)	6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**24 (61,5)**	**50**	**7 (36,8)**	**11**
Peripheres Ödem	8 (20,5)	12	1 (5,3)	1
Pyrexie	7 (17,9)	8	3 (15,8)	3
Fatigue	5 (12,8)	6	2 (10,5)	2
Schmerzen	4 (10,3)	5	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**24 (61,5)**	**77**	**10 (52,6)**	**21**
Harnwegsinfekt	8 (20,5)	18	2 (10,5)	3
Nasopharyngitis	7 (17,9)	11	1 (5,3)	1
Sepsis	1 (2,6)	1	2 (10,5)	2
Septischer Schock	–	–	2 (10,5)	2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**19 (48,7)**	**36**	**10 (52,6)**	**13**
Dyspnoe	9 (23,1)	12	1 (5,3)	1
Husten	6 (15,4)	6	4 (21,1)	4
Trockener Hals	–	–	2 (10,5)	2
Nasenbluten	1 (2,6)	1	2 (10,5)	2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**18 (46,2)**	**54**	**8 (42,1)**	**9**
Hypokaliämie	7 (17,9)	16	2 (10,5)	2
Hyperkaliämie	4 (10,3)	8	–	–
Vitamin D Mangel	4 (10,3)	4	–	–
Azidose	–	–	2 (10,5)	2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**18 (46,2)**	**27**	**7 (36,8)**	**11**
Haarausfall	6 (15,4)	6	–	–
Trockene Haut	4 (10,3)	4	2 (10,5)	2
Juckreiz	1 (2,6)	1	2 (10,5)	2
Hautausschlag	3 (7,7)	3	2 (10,5)	2

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 39)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**15 (38,5)**	**38**	**7 (36,8)**	**12**
Arthralgie	8 (20,5)	10	2 (10,5)	2
Schmerzen in den Extremitäten	5 (12,8)	6	–	–
Rückenschmerzen	3 (7,7)	3	3 (15,8)	3
Muskelspasmen	3 (7,7)	3	2 (10,5)	2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**13 (33,3)**	**30**	**6 (31,6)**	**10**
Anämie	5 (12,8)	5	3 (15,8)	3
Thrombozytopenie	4 (10,3)	4	–	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**13 (33,3)**	**16**	**8 (42,1)**	**13**
Nierenerkrankung im Endstadium	1 (2,6)	1	2 (10,5)	2
Renales Pseudoaneurysma	–	–	2 (10,5)	2
Gefäßerkrankungen	**13 (33,3)**	**23**	**10 (52,6)**	**15**
Hypertonie	7 (17,9)	10	6 (31,6)	10
Hypotonie	2 (5,1)	2	2 (10,5)	3
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**12 (30,8)**	**19**	**6 (31,6)**	**9**
Komplikation an arteriovenöser Fistel	–	–	2 (10,5)	4
Untersuchungen	**12 (30,8)**	**29**	**8 (42,1)**	**18**
Alanin-Aminotransferase erhöht	4 (10,3)	4	1 (5,3)	3
Erhöhtes CRP	–	–	3 (15,8)	3
Psychiatrische Erkrankungen	**11 (28,2)**	**19**	**3 (15,8)**	**8**
Angst	5 (12,8)	6	3 (15,8)	6
Insomnie	4 (10,3)	4	–	–
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**11 (28,2)**	**13**	**1 (5,3)**	**1**
Augenerkrankungen	**8 (20,5)**	**12**	**3 (15,8)**	**6**
Verschwommene Sicht	2 (5,1)	2	2 (10,5)	2

Geschlecht	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311			
	Weiblich (N = 39)		Männlich (N = 19)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Herzerkrankungen	**6 (15,4)**	**9**	**3 (15,8)**	**3**
Erkrankungen des Immunsystems	**5 (12,8)**	**6**	**2 (10,5)**	**2**
Saisonale Allergie	–	–	2 (10,5)	2
Endokrine Erkrankungen	**1 (2,6)**	**1**	**4 (21,1)**	**4**
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	–	–	2 (10,5)	2
Produktprobleme	**1 (2,6)**	**1**	**2 (10,5)**	**2**

UE wurden nach MedDRA Version 21.0 kodiert.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für ein spezifisches SOC oder PT hatte, wurde dieser Patient nur einmal für diese SOC bzw. PT gezählt. Patienten konnten in mehr als einer SOC bzw. PT gezählt werden.

In Tabelle 4-176 sind UE nach SOC und PT gezeigt, die in einer der beiden Geschlechtergruppen in mindestens 10 % der Patienten auftraten. In beiden Subgruppen waren die meisten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und dem PT Diarrhoe zuzuordnen (weiblich: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 26/39 Patientinnen, 66,7 %, 80/603 Ereignisse; Diarrhoe: 14/39 Patientinnen, 35,9 %, 19/603 Ereignisse; männlich: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 13/19 Patienten, 68,4 %, 31/215 Ereignisse; Diarrhoe: 4/19 Patienten, 21,1 %, 5/215 Ereignisse). Weitere SOC, in den UE häufiger auftraten, waren Erkrankungen des Nervensystems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Insgesamt zeigten sich deskriptiv keine Unterschiede im Auftreten von UE nach SOC und PT zwischen den Geschlechtern.

Subgruppenanalysen nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Tabelle 4-177: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	34 (100,0)	523	15 (100,0)	207	9 (100,0)	88
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)	15 (44,1)	37	9 (60,0)	25	6 (66,7)	9

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	1 (6,7)	1	2 (22,2)	2
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	0 (0,0)	0
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	0 (0,0)	0
UE, die zum Studienabbruch führten	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	0 (0,0)	0
SUE, die zum Studienabbruch führten	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	0 (0,0)	0
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	3 (8,8)	5	0 (0,0)	0	1 (11,1)	1
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Zusammenhang mit der Studienmedikation						
Zusammenhang	12 (35,3)	37	6 (40,0)	15	2 (22,2)	6
Kein Zusammenhang	34 (100,0)	486	15 (100,0)	192	9 (100,0)	82
Schweregrad						
Grad 1	31 (91,2)	318	15 (100,0)	93	8 (88,9)	43
Grad 2	27 (79,4)	132	13 (86,7)	65	6 (66,7)	26
Grad 3	14 (41,2)	66	13 (86,7)	39	4 (44,4)	11
Grad 4	5 (14,7)	7	4 (26,7)	9	5 (55,6)	6
Grad 5	0 (0,0)	0	1 (6,7)	1	2 (22,2)	2

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

In Tabelle 4-177 sind die UE, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 auftraten, nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation in den Kategorien 18 Jahre bis < 45 Jahre, 45 Jahre bis < 65 Jahre sowie ≥ 65 Jahre dargestellt. In allen drei Altersgruppen

trat bei allen Patienten (100 %) mindestens ein UE auf. Bei 15/34 Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahre (44,1 %), 9/15 Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahren (60 %) und bei 6/9 Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren (66,7 %), trat mindestens ein SUE auf. In allen drei Subgruppen stand der Großteil der UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (18 bis < 45 Jahre: 486/523 Ereignisse; 45 bis < 65 Jahre: 192/207 Ereignisse; ≥ 65 Jahre: 82/88 Ereignisse) und bei 35,3 % (18 bis < 45 Jahre; 12/34 Patienten), 40,0 % (45 bis < 65 Jahre; 6/14 Patienten) bzw. 22,2 % (≥ 65 Jahre; 2/9 Patienten) der Patienten traten UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf.

In allen Altersgruppen wurden die meisten UE dem Schweregrad 1 (18 bis < 45 Jahre: 31/34 Patienten, 91,2 %, 318/523 Ereignisse; 45 bis < 65 Jahre: 15/15 Patienten, 100,0 %, 93/207 Ereignisse; ≥ 65 Jahre: 8/9 Patienten, 88,9 %, 43/88 Ereignisse) oder 2 (18 bis < 45 Jahre: 27/34 Patienten, 79,4 %, 132/523 Ereignisse; 45 bis < 65 Jahre: 13/15 Patienten, 86,7 %, 65/207 Ereignisse; ≥ 65 Jahre: 6/9 Patienten, 66,7 %, 26/88 Ereignisse) zugeordnet. UE vom Schweregrad 5 traten in der Altersgruppe der 18- bis < 45-Jährigen bei keinem Patienten auf, während bei einem Patienten der 45- bis < 65-Jährigen (6,7 %) ein UE vom Schweregrad 5 und bei 2/9 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren insgesamt zwei UE vom Schweregrad 5 dokumentiert wurden. In der Altersgruppe der 45 bis < 65-jährigen Patienten trat zudem ein UE auf, das zum Tod führte. Bei diesem UE handelte es sich um eine intrakranielle Blutung, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In der Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen traten zwei UE auf, die zum Tod führten. Bei beiden UE handelte es sich jeweils um einen septischen Schock, der ebenfalls nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Somit traten mit steigendem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation tendenziell häufiger UE vom Schweregrad 4 oder 5 sowie UE mit Todesfolge auf. Die Mehrheit der UE stand jedoch unabhängig vom Alter der Patienten nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, sodass diese numerischen Unterschiede nicht auf Unterschiede im Sicherheitsprofil von Ravulizumab zurückzuführen sind. Zudem ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten pro Altersgruppe mit steigendem Alter abnimmt.

Tabelle 4-178: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT

Altersgruppe	**Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311**					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		**45 bis < 65 Jahre (N = 15)**		**≥ 65 Jahre (N = 9)**	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**34 (100,0)**	**523**	**15 (100,0)**	**207**	**9 (100,0)**	**88**
Erkrankungen des Nervensystems	**26 (76,5)**	**53**	**6 (40,0)**	**9**	**2 (22,2)**	**7**
Kopfschmerzen	17 (50,0)	23	3 (20,0)	3	1 (11,1)	2

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Somnolenz	1 (2,9)	1	–	–	2 (22,2)	2
Hypoästhesie	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Lakunarer Infarkt	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Krampfanfall	1 (2,9)	2	–	–	1 (11,1)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**24 (70,6)**	**77**	**10 (66,7)**	**25**	**5 (55,6)**	**9**
Diarrhoe	14 (41,2)	18	3 (20,0)	5	1 (11,1)	1
Erbrechen	12 (35,3)	14	2 (13,3)	2	1 (11,1)	2
Übelkeit	11 (32,4)	14	2 (13,3)	2	–	–
Obstipation	5 (14,7)	7	3 (20,0)	3	–	–
Abdominelle Schmerzen	4 (11,8)	6	2 (13,3)	3	1 (11,1)	1
Dyspepsie	2 (5,9)	2	2 (13,3)	2	–	–
Bauchwand Hämatom	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Magengeschwür	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Erosive Gastritis	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Gastrointestinale Blutung	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Empfindlichkeit der Zähne	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**21 (61,8)**	**37**	**8 (53,3)**	**17**	**2 (22,2)**	**7**
Fieber	7 (20,6)	7	1 (6,7)	1	2 (22,2)	3
Fatigue	6 (17,6)	7	1 (6,7)	1	–	–
Peripheres Ödem	5 (14,7)	6	3 (20,0)	6	1 (11,1)	1
Gesichtsödem	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	–	–
Schmerzen	1 (2,9)	1	2 (13,3)	3	1 (11,1)	1
Schwellung	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Reaktion an der Impfstelle	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**20 (58,8)**	**59**	**8 (53,3)**	**25**	**6 (66,7)**	**14**
Nasopharyngitis	6 (17,6)	10	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Harnwegsinfekt	4 (11,8)	12	5 (33,3)	8	1 (11,1)	1
Gastrointestinale Infektion	–	–	2 (13,3)	2	–	–
Pneumonie	2 (5,9)	2	2 (13,3)	3	–	–
Sepsis	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	–	–

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Septischer Schock	–	–	–	–	2 (22,2)	2
Zytomegalievirus-Kolitis	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Gerätebezogene Infektion	1 (2,9)	1	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Fungämie	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Oraler Herpes	2 (5,9)	2	–	–	1 (11,1)	1
Pustulärer Ausschlag	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Sialadenitis	–	–	1 (6,7)	1	1 (11,1)	
Sinusitis	–	–	–	–	1 (11,1)	
Virale Infektion der oberen Atemwege	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**17 (50,0)**	**27**	**6 (40,0)**	**8**	**2 (22,2)**	**3**
Haarausfall	5 (14,7)	5	1 (6,7)	1	–	–
Trockene Haut	5 (14,7)	5	1 (6,7)	1	–	–
Hautausschlag	3 (8,8)	3	2 (13,3)	2	–	–
generalisierter Juckreiz	–	–	–	–	1 (11,1)	1
generalisierter Hautausschlag	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Solare Lentigo	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**16 (47,1)**	**41**	**5 (33,3)**	**7**	**1 (11,1)**	**2**
Arthralgie	8 (23,5)	10	2 (13,3)	2	–	–
Rückenschmerzen	5 (14,7)	5	1 (6,7)	1	–	–
Schmerzen in den Extremitäten	4 (11,8)	5	1 (6,7)	1	–	–
Muskelspasmen	3 (8,8)	3	2 (13,3)	2	–	–
Raumforderung an den Extremitäten	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Osteopenie	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**16 (47,1)**	**26**	**8 (53,3)**	**13**	**5 (55,6)**	**10**
Husten	8 (23,5)	8	2 (13,3)	2	–	–
Dyspnoe	4 (11,8)	6	4 (26,7)	4	2 (22,2)	3
Atemnotsyndrom	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Pleuraerguss	–	–	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Produktiver Husten	–	–	–	–	1 (11,1)	1

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Lungenhochdruck	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Lungenödem	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Lungenversagen	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Keuchen	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**14 (41,2)**	**31**	**9 (60,0)**	**24**	**3 (33,3)**	**8**
Hypokaliämie	5 (14,7)	8	3 (20,0)	9	1 (11,1)	1
Vitamin D Mangel	4 (11,8)	4	–	–	–	–
Azidose	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Verminderter Appetit	2 (5,9)	2	–	–	1 (11,1)	1
Hyperamylasämie	-	-	–	–	1 (11,1)	1
Hyperkaliämie	2 (5,9)	2	1 (6,7)	2	1 (11,1)	4
Gefäßerkrankungen	**14 (41,2)**	**26**	**6 (40,0)**	**9**	**3 (33,3)**	**3**
Hypertonie	9 (26,5)	14	3 (20,0)	5	1 (11,1)	1
Hypotonie	1 (2,9)	1	2 (13,3)	3	1 (11,1)	1
Vaskulitis	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Untersuchungen	**12 (35,3)**	**30**	**4 (26,7)**	**8**	**4 (44,4)**	**9**
Alanin-Aminotransferase erhöht	3 (8,8)	5	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Amylase erhöht	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Blutdruck erniedrigt	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Elektrokardiogramm ST-Strecken-Senkung	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Haptoglobin erniedrigt	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Lipase erhöht	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Freies Thyroxin erhöht	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Troponin erhöht	–	–	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**12 (35,3)**	**17**	**8 (53,3)**	**11**	**1 (11,1)**	**1**
Renales Pseudoaneurysma	–	–	2 (13,3)	2	–	–
Neurogene Blase	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**11 (32,4)**	**20**	**7 (46,7)**	**17**	**1 (11,1)**	**3**

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Anämie	4 (11,8)	4	4 (26,7)	4	–	–
Febrile Neutropenie	–	–	2 (13,3)	2	–	–
Leukozytose	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Lymphopenie	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Neutropenie	–	–	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Psychiatrische Erkrankungen	**10 (29,4)**	**20**	**3 (20,0)**	**5**	**1 (11,1)**	**2**
Angst	7 (20,6)	10	1 (6,7)	2	–	–
Delirium	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Insomnie	2 (5,9)	2	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**9 (26,5)**	**15**	**7 (46,7)**	**10**	**2 (22,2)**	**3**
Prellung	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	–	–
Infusionsbedingte Reaktion	1 (2,9)	2	–	–	1 (11,1)	1
Verfahrensbedingte Hypotonie	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Hautabrieb	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**8 (23,5)**	**10**	**3 (20,0)**	**3**	**1 (11,1)**	**1**
Gynäkomastie	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Augenerkrankungen	**7 (20,6)**	**14**	**3 (20,0)**	**3**	**1 (11,1)**	**1**
Verschwommene Sicht	2 (5,9)	2	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Herzerkrankungen	**5 (14,7)**	**6**	**4 (26,7)**	**6**	**–**	**–**
Erkrankungen des Immunsystems	**3 (8,8)**	**3**	**3 (20,0)**	**4**	**1 (11,1)**	**1**
Medikamentenüberempfindlichkeit	1 (2,9)	1	2 (13,3)	2	–	–
Hypersensitivität	-	-	1 (6,7)	1	1 (11,1)	1
Endokrine Erkrankungen	**1 (2,9)**	**1**	**1 (6,7)**	**1**	**3 (33,3)**	**3**
Nebennieren-Insuffizienz	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	1 (2,9)	1	–	–	1 (11,1)	1
Raumforderung an der Schilddrüse	–	–	–	–	1 (11,1)	1
Hyperparathyreoidismus	–	–	1 (6,7)	1	–	–
Leber- und Gallenerkrankungen	**1 (2,9)**	**1**	**1 (6,7)**	**1**	**1 (11,1)**	**1**
Gelbsucht	–	–	–	–	1 (11,1)	1

Altersgruppe	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	18 bis < 45 Jahre (N = 34)		45 bis < 65 Jahre (N = 15)		≥ 65 Jahre (N = 9)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
UE wurden nach MedDRA Version 21.0 kodiert. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für ein spezifisches SOC oder PT hatte, wurde dieser Patient nur einmal für diese SOC bzw. PT gezählt. Patienten konnten in mehr als einer SOC bzw. PT gezählt werden.						

In Tabelle 4-178 sind UE nach SOC und PT gezeigt, die in mindestens einer der drei Altersgruppen bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. In allen Altersgruppen waren die häufigsten UE den SOC Erkrankungen des Nervensystems (18 bis < 45 Jahre: 26/34 Patienten, 76,5 %; 45 bis < 65 Jahre: 6/15 Patienten, 40,0 %; ≥ 65 Jahre: 2/9 Patienten, 22,2 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (18 bis < 45 Jahre: 24/34 Patienten, 70,6 %,; 45 bis < 65 Jahre: 10/15 Patienten, 66,7 %; ≥ 65 Jahre: 5/9 Patienten, 55,6 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (18 bis < 45 Jahre: 20/34 Patienten, 58,8 %; 45 bis < 65 Jahre: 8/15 Patienten, 53,3 %; ≥ 65 Jahre: 6/9 Patienten, 66,7 %) zugehörig. Dabei traten bei den meisten Patienten im Alter von 18 bis < 45 Jahre Kopfschmerzen (17/34 Patienten, 50,0 %), bei den meisten Patienten im Alter von 45 bis < 65 Jahre Harnwegsinfekte (5/15 Patienten, 33,3 %) und bei den meisten Patienten ≥ 65 Jahre Fieber und Dyspnoe (jeweils 2/9 Patienten, 22,2 %) sowie Somnolenz und septischer Schock (jeweils 2/9 Patienten, 22,2 %) auf. Insgesamt zeigte sich, dass in allen Altersgruppen UE fast aller SOC auftraten.

Tabelle 4-179: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach CKD-Stadium zur Baseline

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	–	–	3 (100,0)	32	1 (100,0)	5	2 (100,0)	21	10 (100,0)	199	41 (100,0)	543
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)	–	–	1 (33,3)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	8 (80,0)	20	21 (51,2)	50
UE, die zum Tod führten	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	3 (7,3)	3
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	3 (7,3)	3
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	3 (7,3)	3
UE, die zum Studienabbruch führten	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	3 (7,3)	3
SUE, die zum Studienabbruch führten	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	3 (7,3)	3
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (50,0)	1	0 (0,0)	0	3 (7,3)	5
SUE, die während der Studienmedikament-	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Infusion auftraten												
Zusammenhang mit der Studienmedikation												
Zusammenhang	–	–	2 (66,7)	4	0 (0,0)	0	1 (50,0)	7	4 (40,0)	14	13 (31,7)	33
Kein Zusammenhang	–	–	3 (100,0)	28	1 (100,0)	5	2 (100,0)	14	10 (100,0)	185	41 (100,0)	510
Schweregrad												
Grad 1	–	–	3 (100,0)	21	1 (100,0)	3	2 (100,0)	21	8 (80,0)	100	39 (95,1)	292
Grad 2	–	–	2 (66,7)	10	1 (100,0)	2	0 (0,0)	0	8 (80,0)	40	34 (82,9)	170
Grad 3	–	–	1 (33,3)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	6 (60,0)	54	24 (58,5)	61
Grad 4	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	3 (30,0)	5	11 (26,8)	17
Grad 5	–	–	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	3 (7,3)	3

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

In Tabelle 4-179 sind die UE, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 auftraten, nach CKD-Stadium zur Baseline dargestellt. In allen Subgruppen trat bei allen Patienten mindestens ein UE auf. Bei 1/3 Patienten mit CKD-Stadium 2 (33,3 %) sowie bei 8/10 Patienten mit CKD-Stadium 4 (80,0 %) und bei 21/41 Patienten mit CKD-Stadium 5 (51,2 %) trat mindestens ein SUE auf. Alle UE bzw. SUE, die zum Abbruch der Behandlung und der Studie führten, sowie UE, die zum Tod führten, traten ausschließlich in der Subgruppe der Patienten mit CKD-Stadium 5 auf. Zwar traten mit steigendem CKD-Stadium zur Baseline im Verlauf der Studie mehr UE auf. Allerdings stand unabhängig vom CKD-Stadium zur Baseline der Großteil der UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (CKD-Stadium 2: 28/32 Ereignisse; CKD-Stadium 3a: 5/5 Ereignisse; CKD-Stadium 3b: 14/21 Ereignisse; CKD-Stadium 4: 185/199 Ereignisse; CKD-Stadium 5: 510/543 Ereignisse). Auch beim Schweregrad der UE zeigte sich, dass bei Patienten mit höherem CKD-Stadium mehr UE von höherem Schweregrad auftraten. UE mit Schweregrad 5 traten nur bei Patienten mit CKD-Stadium 5 auf (3/41 Patienten, 7,3 %, 3/543 Ereignisse). UE vom Schweregrad 4 wurden bei Patienten mit CKD-Stadium 4 (3/10 Patienten, 30,0 %, 5/199 Ereignisse) und 5 (11/41 Patienten, 26,8 %, 17/543 Ereignisse) dokumentiert. Ein UE mit Schweregrad 3 trat nur bei einem Patienten mit CKD-Stadium 2 (33,3 %) sowie bei 6/10 Patienten mit CKD-Stadium 4 (60,0 %, 54/199 Ereignisse) und bei 24/41 Patienten mit CKD-Stadium 5 (58,5 %, 61/543 Ereignisse) auf.

Insgesamt zeigte sich, dass bei Patienten, die zur Baseline eine einem höheren CKD-Stadium entsprechende eGFR und damit eine stärkere Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen, häufiger von SUE und häufiger von schweren UE betroffen waren. Auch die in der Studie ALXN1210-aHUS-311 aufgetretenen Todesfälle betrafen ausschließlich Patienten mit dem höchsten CKD-Stadium 5. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Anzahl der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 2, 3a oder 3b entsprechenden eGFR mit 3, 1 bzw. 2 Patienten jeweils sehr klein war.

Tabelle 4-180: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach CKD-Stadium zur Baseline der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	–	–	**3 (100,0)**	**32**	**1 (100,0)**	**5**	**2 (100,0)**	**21**	**10 (100,0)**	**199**	**41 (100,0)**	**543**
Untersuchungen	**-**	–	**2 (66,7)**	**8**	**1 (100,0)**	**1**	**–**	**–**	**4 (40,0)**	**6**	**13 (31,7)**	**32**
Alanin–Aminotransferase erhöht	–	–	1 (33,3)	3	–	–	–	–	–	–	4 (9,8)	4
Aspartat–Aminotransferase erhöht	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	3 (7,3)	3
Bilirubin–Wert erhöht	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Erhöhtes CRP	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	2 (4,9)	2
Augeninnendruck Test	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Staphylokokkentest positiv	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Sputum abnormal	–	–	–	–	1 (100,0)	1	–	–	–	–	–	–
Nierenbiopsie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Erhöhtes Blutkreatinin	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Leberenzym erhöht	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Erythrozytenzahl erhöht	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Vermindertes Gewicht	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Weiße Blutkörperchenzahl	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
erniedrigt												
Erkrankungen des Nervensystems	–	–	**2 (66,7)**	**3**	**1 (100,0)**	**1**	**2 (100,0)**	**3**	**5 (50,0)**	**17**	**23 (56,1)**	**43**
Kopfschmerzen	–	–	2 (66,7)	2	–	–	2 (100,0)	2	3 (30,0)	5	13 (31,7)	18
Benommenheit	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	1 (10,0)	1	2 (4,9)	2
Amnestische Störung	–	–	–	–	1 (100,0)	1	–	–	–	–	–	–
Somnolenz	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	–	–	2 (4,9)	2
Aphasie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Kleinhirnsyndrom	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Hyperreflexie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Lethargie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Bewusstlosigkeit	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Gedächtnisschwäche	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Posteriores Reversibles Enzephalopathie–Syndrom	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Krampfanfall	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	2	1 (2,4)	1
Tremor	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	2	1 (2,4)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	**2 (66,7)**	**2**	**–**	**–**	**1 (50,0)**	**2**	**7 (70,0)**	**10**	**19 (46,3)**	**35**
Husten	–	–	1 (33,3)	1	–	–	1 (50,0)	1	2 (20,0)	2	6 (14,6)	6

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Nasenbluten	–	–	1 (33,3)	1	–	–	1 (50,0)	1	1 (10,0)	1	–	–
Oropharyngeale Schmerzen	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	–	–
Atelektase	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Dyspnoe	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	9 (22,0)	12
Rasselnde Atmung	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	2	–	–
Lungenversagen	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	–	–	**2 (66,7)**	**4**	**–**	**–**	**–**	**–**	**4 (40,0)**	**7**	**18 (43,9)**	**25**
Akneforme Dermatitis	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Ekchymose	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	1 (2,4)	1
Juckreiz	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Hautausschlag makulopapulös	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	1 (2,4)	1
Trockene Haut	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	4 (9,8)	4
Druckgeschwür	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Melanoderma	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Petechie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Hautausschlag	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	4 (9,8)	4
Haarausfall	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5 (12,2)	5
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	**1 (33,3)**	**4**	**–**	**–**	**–**	**–**	**6 (60,0)**	**13**	**11 (26,8)**	**22**
Eosinophilie	–	–	1 (33,3)	2	–	–	–	–	–	–	1 (2,4)	5

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Leukozytose	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	1 (2,4)	1
Lymphopenie	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	1 (2,4)	1
Anämie	–	–	–	–	–	–	–	–	3 (30,0)	3	4 (9,8)	4
Thrombozytopenie	–	–	–	–	–	–	–	–	3 (30,0)	3	1 (2,4)	1
Knochenmarksödem	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Zytopenie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Febrile Neutropenie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Leukopenie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	2	–	–
Nephrogene Anämie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Neutropenie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Augenerkrankungen	–	–	**1 (33,3)**	**4**	**–**	**–**	**1 (50,0)**	**1**	**3 (30,0)**	**7**	**6 (14,6)**	**6**
Augenentzündung	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Augenjucken	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Proliferative Retinopathie	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Glaskörperblutung	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Augenlidödem	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	–	–	–	–
Amaurosis fugax	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Katarakt	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Charles–Bonnet–Syndrom	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Okulare Hyperämie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Hypertensive Retinopathie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Verschwommene Sicht	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	3 (7,3)	3
Sehbehinderung	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	–	–	**1 (33,3)**	**1**	**–**	**–**	**1 (50,0)**	**1**	**7 (70,0)**	**15**	**21 (51,2)**	**43**
Fatigue	–	–	1 (33,3)	1	–	–	1 (50,0)	1	3 (30,0)	4	2 (4,9)	2
Gesichtsödem	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	1 (2,4)	1
Asthenie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	2 (4,9)	2
Schmerzen an der Einstichstelle	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Brustschmerzen	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Beschwerden	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Gesichtsschmerz	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Generalisiertes Ödem	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Peripheres Ödem	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	1 (10,0)	2	8 (19,5)	11
Fieber	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	8 (19,5)	9
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	**1 (33,3)**	**1**	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (10,0)**	**1**	**5 (12,2)**	**6**
Saisonale Allergie	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	1 (2,4)	1
Abstoßung von Nierentransplantat	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	–	**1 (33,3)**	**1**	**1 (100,0)**	**1**	**1 (50,0)**	**1**	**7 (70,0)**	**26**	**23 (56,1)**	**67**
Infektion der oberen Atemwege	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Virale Tonsillitis	–	–	–	–	1 (100,0)	1	–	–	–	–	–	–
Nasopharyngitis	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	1 (10,0)	2	6 (14,6)	9
Harnwegsinfekt	–	–	–	–	–	–	–	–	4 (40,0)	11	5 (12,2)	8
Bronchitis	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Zytomegalievirus–Infektion	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Zytomegalievirus–Virämie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	2	–	–
Enterokokken–Infektion	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Escherichia–Pyelonephritis	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Escherichia–Infektion der Harnwege	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Gastroenteritis	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Oraler Herpes	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	2 (4,9)	2
Infektion der Atemwege	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Sialadenitis	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Staphylokokken–Infektion	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Bakterieller Harnwegsinfekt	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Skelettmuskulatur-,	–	–	**1 (33,3)**	**2**	–	–	**1 (50,0)**	**8**	**4 (40,0)**	**12**	**15**	**25**

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen											**(36,6)**	
Rückenschmerzen	–	–	1 (33,3)	1	–	–	1 (50,0)	1	1 (10,0)	1	2 (4,9)	2
Schnellender Finger	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Arthralgie	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	3 (30,0)	4	5 (12,2)	6
Flankenschmerzen	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	–	–	–	–
Gliederschmerzen	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	3	–	–	–	–
Muskelverspannungen	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	–	–	–	–
Schmerzen in den Extremitäten	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	3 (30,0)	4	1 (2,4)	1
Muskelschwäche	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	2	–	–
Nackenschmerzen	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Muskelspasmen	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5 (12,2)	5
Psychiatrische Erkrankungen	–	–	**1 (33,3)**	**1**	**–**	**–**	**–**	**–**	**2 (20,0)**	**5**	**11 (26,8)**	**21**
Angst	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	1 (10,0)	1	6 (14,6)	10
Delirium	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	1 (10,0)	2	**–**	–
Delir	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Insomnie	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	1 (10,0)	1	3 (7,3)	3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	**1 (33,3)**	**1**	**–**	**–**	**–**	**–**	**3 (30,0)**	**5**	**16 (39,0)**	**22**
Hämaturie	–	–	1 (33,3)	1	–	–	–	–	–	–	2 (4,9)	2

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Dysurie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Nierenerkrankung im Enstadium	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	2 (4,9)	2
Hydronephrose	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Störung der Miktion	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Nephrolithiasis	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Herzerkrankungen	–	–	**–**	**–**	**1 (100,0)**	**1**	**–**	**–**	**2 (20,0)**	**3**	**6 (14,6)**	**8**
Tachykardie	–	–	–	–	1 (100,0)	1	–	–	–	–	–	–
Palpitationen	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	1 (2,4)	1
Perikarditis	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	–	–	**–**	**–**	**1 (100,0)**	**1**	**1 (50,0)**	**2**	**6 (60,0)**	**23**	**30 (73,2)**	**82**
Duodenogastrischer Reflux	–	–	–	–	1 (100,0)	1	–	–	–	–	–	–
Oberbauchschmerzen	–	–	–	–	1 (50,0)	1	–	–	–	–	–	–
Erbrechen	–	–	–	–	1 (50,0)	1	–	–	3 (30,0)	4	11 (26,8)	13
Diarrhoe	–	–	–	–	–	–	–	–	4 (40,0)	5	14 (34,1)	19
Übelkeit	–	–	–	–	–	–	–	–	3 (30,0)	3	9 (22,0)	12
Abdominelle Schmerzen	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	5 (12,2)	8

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Dyspepsie	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	2 (4,9)	2
Abdominelle Beschwerden	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Obstipation	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	6 (14,6)	8
Untere gastrointestinale Blutung	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Orale Kontusion	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Anomalie Pankreasenzyme	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Zahnschmerzen	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	2	–	–
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (50,0)**	**2**	**4 (40,0)**	**6**	**13 (31,7)**	**20**
Infusionsbedingte Reaktion	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	2	–	–	1 (2,4)	1
Prellung	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	2 (4,9)	2
Sturz	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Perirenales Hämatom	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Verfahrensbedingte Schmerzen	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Seroma	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Subarachnoidalblutung	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (50,0)**	**1**	**8 (80,0)**	**25**	**17 (41,5)**	**37**
Verminderter Appetit	–	–	–	–	–	–	1 (50,0)	1	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Hypokaliämie	–	–	–	–	–	–	–	–	4 (40,0)	12	5 (12,2)	6
Hyperphosphatämie	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	1 (2,4)	2
Hypokalzämie	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	2	–	–
Azidose	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Flüssigkeitsretention	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Magnesiummangel	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Hyponatriämie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	1 (2,4)	1
Hypophosphatämie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	3	–	–
Vitamin B1 Mangel	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Gefäßerkrankungen	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**5 (50,0)**	**11**	**17 (41,5)**	**25**
Hypertonie	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	3	11 (26,8)	17
Maligne Hypertonie	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (20,0)	6	–	–
Orthostatische Hypertonie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Blässe	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**2 (20,0)**	**2**	**9 (22,0)**	**11**
Beckenschmerzen	–	–	–	–	–	–	–		1 (10,0)	1	–	–
Vulvovaginaler Juckreiz	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Erkrankungen des Ohres und	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (10,0)**	**1**	**3 (7,3)**	**3**

CKD-Stadium zur Baseline	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311											
	CKD-Stadium 1 (N = 0)		CKD-Stadium 2 (N = 3)		CKD-Stadium 3a (N = 1)		CKD-Stadium 3b (N = 2)		CKD-Stadium 4 (N = 10)		CKD-Stadium 5 (N = 41)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
des Labyrinths												
Ohrenschmerzen	–	–	–	–	–	–	–		1 (10,0)	1	–	–
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (10,0)**	**3**	**–**	**–**
Hämangiom der Leber	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	–	–	–
Benigne monoklonale Hypergammaglobulinämie	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	–	–	–
Meningiom	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	–	–	–
Produktprobleme	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (10,0)**	**1**	**2 (4,9)**	**2**
Verschluss des Gerätes	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (10,0)	1	–	–
Endokrine Erkrankungen	–	–	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**5 (12,2)**	**5**

UE wurden nach MedDRA Version 21.0 kodiert.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für ein spezifisches SOC oder PT hatte, wurde dieser Patient nur einmal für diese SOC bzw. PT gezählt. Patienten konnten in mehr als einer SOC bzw. PT gezählt werden.

In Tabelle 4-180 sind UE, die in der Studie ALXN1210-aHUS-311 auftraten, nach SOC und PT für Patienten mit unterschiedlichen CKD-Stadien zur Baseline dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den niedrigen CKD-Stadien 2 bis 3b ist die Aussagekraft der Daten dieser Subgruppen limitiert. In den beiden Subgruppen der Patienten mit einer dem CKD-Stadium 4 bzw. 5 entsprechenden eGFR zur Baseline umfassten die häufigsten UE die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CKD-Stadium 4: 8/10 Patienten, 80,0 %; CKD-Stadium 5: 17/41 Patienten, 41,5 %) bzw. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CKD-Stadium 4: 6/10 Patienten, 60,0 %; CKD-Stadium 5: 30/41 Patienten, 73,2 %). Dabei traten bei den meisten Patienten Diarrhoe (CKD-Stadium 4: 4/10 Patienten, 40,0 %; CKD-Stadium 5: 14/41 Patienten, 34,1 %) und Hypokaliämie (CKD-Stadium 4: 4/10 Patienten, 40,9 %; CKD-Stadium 5: 5/41 Patienten, 12,2 %) auf. Insgesamt zeigte sich, dass unabhängig vom CKD-Stadium zur Baseline UE aller SOC auftraten.

Subgruppenanalysen nach geografischer Region

Tabelle 4-181: Unerwünschte Ereignisse, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach geografischer Region

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 18)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	34 (100,0)	473	18 (100,0)	269	6 (100,0)	76
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)	12 (35,3)	30	13 (72,2)	28	5 (83,3)	13
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	2 (11,1)	2	1 (16,7)	1
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	2 (5,9)	2	1 (5,6)	1	0 (0,0)	0
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	2 (5,9)	2	1 (5,6)	1	0 (0,0)	0
UE, die zum Studienabbruch führten	2 (5,9)	2	1 (5,6)	1	0 (0,0)	0
SUE, die zum Studienabbruch führten	2 (5,9)	2	1 (5,6)	1	0 (0,0)	0
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	3 (8,8)	5	1 (5,6)	1	0 (0,0)	0
SUE, die während der Studienmedikament-	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 18)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Infusion auftraten						
Zusammenhang mit der Studienmedikation						
Zusammenhang	12 (35,3)	30	6 (33,3)	17	2 (33,3)	11
Kein Zusammenhang	34 (100,0)	443	18 (100,0)	252	6 (100,0)	65
Schweregrad						
Grad 1	33 (97,1)	291	16 (88,9)	122	5 (83,3)	41
Grad 2	27 (79,4)	138	15 (83,3)	68	4 (66,7)	17
Grad 3	17 (50,0)	43	10 (55,6)	66	4 (66,7)	7
Grad 4	1 (2,9)	1	9 (50,0)	11	4 (66,7)	10
Grad 5	0 (0,0)	0	2 (11,1)	2	1 (16,7)	1

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

In Tabelle 4-181 sind die UE, die während der Studie ALXN1210-aHUS-311 auftraten, für die Regionen Europa, Ostasien sowie Nordamerika dargestellt. In allen drei Regionen trat bei allen Patienten mindestens ein UE auf. Bei 12/34 Patienten aus Europa (35,3 %), 13/18 Patienten aus Ostasien (72,2 %) und bei 5/6 Patienten aus Nordamerika (83,3 %) trat mindestens ein SUE auf. In allen drei Regionen stand der Großteil der UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (Europa: 443/473 Ereignisse; Ostasien: 252/269 Ereignisse; Nordamerika: 65/76 Ereignisse) und nur bei 35,3 % (Europa; 12/34 Patienten) bzw. 33,3 % (Ostasien: 6/18 Patienten; Nordamerika: 2/6 Patienten) der Patienten traten UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. UE, die zum Abbruch der Behandlung bzw. zum Abbruch der Studie führten, traten bei 2/34 Patienten aus Europa (5,9 %) und bei 1/18 Patienten aus Ostasien (5,6 %) auf. UE, die zum Tod führten, traten bei 2/18 Patienten aus Ostasien (11,1 %) und bei 1/6 Patienten aus Nordamerika (16,7 %) auf. In allen Regionen wurden bei den meisten Patienten UE vom Schweregrad 1 (Europa: 33/34 Patienten, 97,1 %, 291/473 Ereignisse; Ostasien: 16/18 Patienten, 88,9 %, 122/269 Ereignisse; Nordamerika: 5/6 Patienten, 83,3 %, 41/76 Ereignisse) dokumentiert und deutlich weniger UE vom Schweregrad 5 bzw. 4. Dabei traten UE vom Schweregrad 5 in Europa bei keinem Patienten, in Ostasien bei 2/18 Patienten (11,1 %) und in Nordamerika bei 1/6 Patienten (16,7 %) auf. Somit erwies sich das Sicherheitsprofil von Ravulizumab in allen drei Regionen als gut.

Tabelle 4-182: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer der Subgruppen nach geografischer Region der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) auftraten, nach SOC und PT

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 18)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**34 (100,0)**	**473**	**18 (100,0)**	**269**	**6 (100,0)**	**76**
Erkrankungen des Nervensystems	**24 (70,6)**	**43**	**7 (38,9)**	**21**	**3 (50,0)**	**5**
Kopfschmerzen	15 (44,1)	19	6 (33,3)	9	–	–
Benommenheit	2 (5,9)	2	2 (11,1)	2	–	–
Krampfanfall	–	–	2 (11,1)	3	–	–
Lakunarer Infarkt	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Periphere Neuropathie	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Kreislaufinstabilität	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Somnolenz	1 (2,9)	1	1 (5,6)	1	1 (16,7)	1
Tremor	1 (2,9)	2	–	–	1 (16,7)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**22 (64,7)**	**64**	**12 (66,7)**	**38**	**5 (83,3)**	**9**
Diarrhoe	11 (32,4)	16	3 (16,7)	4	4 (66,7)	4
Übelkeit	10 (29,4)	13	3 (16,7)	3	–	–
Erbrechen	10 (29,4)	11	4 (22,2)	6	1 (16,7)	1
Obstipation	6 (17,6)	8	2 (11,1)	2	–	–
Dyspepsie	1 (2,9)	1	3 (16,7)	3	–	–
Abdominelle Schmerzen	3 (8,8)	5	2 (11,1)	2	2 (33,3)	3
Divertikel	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**20 (58,8)**	**65**	**10 (55,6)**	**26**	**4 (66,7)**	**7**
Nasopharyngitis	7 (20,6)	11	–	–	1 (16,7)	1
Harnwegsinfekt	7 (20,6)	17	2 (11,1)	3	1 (16,7)	1
Gerätebezogene Infektion	1 (2,9)	1	2 (11,1)	2	–	–
Clostridium–difficile–Kolitis	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Pneumonie	2 (5,9)	2	1 (5,6)	2	1 (16,7)	1
Sepsis	2 (5,9)	2	–	–	1 (16,7)	1
Septischer Schock	–	–	1 (5,6)	1	1 (16,7)	1
Sialadenitis	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Erkrankungen der Haut und des	**18 (52,9)**	**26**	**7 (38,9)**	**12**	**–**	**–**

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 18)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Unterhautzellgewebes						
Haarausfall	6 (17,6)	6	–	–	–	–
Trockene Haut	5 (14,7)	5	1 (5,6)	1	–	–
Hautausschlag	4 (11,8)	4	1 (5,6)	1	–	–
Hautausschlag makulopapulös	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**17 (50,0)**	**29**	**10 (55,6)**	**24**	**4 (66,7)**	**8**
Peripheres Ödem	6 (17,6)	8	2 (11,1)	4	1 (16,7)	1
Fatigue	4 (11,8)	5	2 (11,1)	2	1 (16,7)	1
Fieber	4 (11,8)	4	5 (27,8)	6	1 (16,7)	1
Gesichtsödem	1 (2,9)	1	2 (11,1)	2	–	–
Schmerzen	–	–	1 (5,6)	2	3 (50,0)	3
Schwellung	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Reaktion an der Impfstelle	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**17 (50,0)**	**34**	**7 (38,9)**	**24**	**2 (33,3)**	**5**
Hypokaliämie	6 (17,6)	9	2 (11,1)	7	1 (16,7)	2
Vitamin D Mangel	4 (11,8)	4	–	–	–	–
Azidose	–	–	1 (5,6)	1	1 (16,7)	1
Hypokalzämie	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Hyperkaliämie	2 (5,9)	2	2 (11,1)	6	–	–
Magnesiummangel	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**16 (47,1)**	**37**	**4 (22,2)**	**9**	**2 (33,3)**	**4**
Arthralgie	9 (26,5)	11	1 (5,6)	1	–	–
Rückenschmerzen	5 (14,7)	5	1 (5,6)	1	–	–
Muskelspasmen	5 (14,7)	5	–	–	–	–
Raumforderung an den Extremitäten	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Brustmuskelschmerzen	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Osteopenie	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Schmerzen in den Extremitäten	3 (8,8)	4	1 (5,6)	1	1 (16,7)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**15 (44,1)**	**25**	**11 (61,1)**	**14**	**3 (50,0)**	**10**

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 18)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Husten	8 (23,5)	8	2 (11,1)	2	–	–
Dyspnoe	6 (17,6)	8	2 (11,1)	3	2 (33,3)	2
Pleuraerguss	–	–	–	–	2 (33,3)	2
Akutes Lungenödem	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Hypoxie	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Lungenödem	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Atemwegserkrankung	–	–	–	–	1 (16,7)	2
Keuchen	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**14 (41,2)**	**18**	**5 (27,8)**	**7**	**2 (33,3)**	**4**
Nierenerkrankung im Endstadium	1 (2,9)	1	2 (11,1)	2	–	–
Blasenspasmen	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Membranöse Glomerulonephritis	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Nierenperforation	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Proteinurie	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Gefäßerkrankungen	**14 (41,2)**	**25**	**8 (44,4)**	**12**	**1 (16,7)**	**1**
Hypertonie	9 (26,5)	15	4 (22,2)	5	–	–
Hypotonie	2 (5,9)	3	1 (5,6)	1	1 (16,7)	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**12 (35,3)**	**19**	**6 (33,3)**	**19**	**1 (16,7)**	**2**
Anämie	7 (20,6)	7	–	–	1 (16,7)	1
Eosinophilie	–	–	2 (11,1)	7	–	–
Febrile Neutropenie	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Leukozytose	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Lymphopenie	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Neutropenie	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Thrombozytopenie	3 (8,8)	3	–	–	1 (16,7)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**11 (32,4)**	**17**	**5 (27,8)**	**8**	**2 (33,3)**	**3**
Prellung	2 (5,9)	2	–	–	1 (16,7)	1
Infusionsbedingte Reaktion	1 (2,9)	2	–	–	1 (16,7)	1
Hautabrieb	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Untersuchungen	**9 (26,5)**	**19**	**8 (44,4)**	**18**	**3 (50,0)**	**10**

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 18)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Erhöhtes Blutkreatinin	–	–	–	–	2 (33,3)	2
Alanin–Aminotransferase erhöht	2 (5,9)	2	2 (11,1)	4	1 (16,7)	1
Aspartat–Aminotransferase erhöht	2 (5,9)	2	1 (5,6)	1	1 (16,7)	1
Elektrokardiogramm ST–Strecken–Senkung	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Gamma–Glutamyltransferase erhöht	–	–	1 (5,6)	1	1 (16,7)	1
Haptoglobin erniedrigt	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Troponin erhöht	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Gewicht vermindert	1 (2,9)	1	–	–	1 (16,7)	1
Weiße Blutkörperchenzahl erniedrigt	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Erhöhtes CRP	1 (2,9)	1	2 (11,1)	2	–	–
Psychiatrische Erkrankungen	**9 (26,5)**	**16**	**4 (22,2)**	**9**	**1 (16,7)**	**2**
Angst	5 (14,7)	8	2 (11,1)	2	1 (16,7)	2
Delir	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Insomnie	2 (5,9)	2	2 (11,1)	2	–	–
Herzerkrankungen	**8 (23,5)**	**11**	**1 (5,6)**	**1**	**–**	**–**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**8 (23,5)**	**10**	**2 (11,1)**	**2**	**2 (33,3)**	**2**
Adnexe des Uterus	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Vaginaler Ausfluss	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Augenerkrankungen	**6 (17,6)**	**6**	**4 (22,2)**	**11**	**1 (16,7)**	**1**
Verschwommene Sicht	1 (2,9)	1	2 (11,1)	2	1 (16,7)	1
Erkrankungen des Immunsystems	**4 (11,8)**	**4**	**3 (16,7)**	**4**	**–**	**–**
Hypersensitivität	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**2 (5,9)**	**2**	**2 (11,1)**	**2**	**–**	**–**
Endokrine Erkrankungen	**1 (2,9)**	**1**	**2 (11,1)**	**2**	**2 (33,3)**	**2**
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	–	–	2 (11,1)	2	–	–
Nebennieren–Insuffizienz	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Raumforderung an der Schilddrüse	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	**1 (2,9)**	**1**	**1 (5,6)**	**1**	**1 (16,7)**	**1**

Geografische Region	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311					
	Europa (N = 34)		Ostasien (N= 18)		Nordamerika (N = 6)	
Statistik	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Cholestase	–	–	–	–	1 (16,7)	1
Produktprobleme	**1 (2,9)**	**1**	**2 (11,1)**	**2**	**–**	**–**

UE wurden nach MedDRA Version 21.0 kodiert.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für ein spezifisches SOC oder PT hatte, wurde dieser Patient nur einmal für diese SOC bzw. PT gezählt. Patienten konnten in mehr als einer SOC bzw. PT gezählt werden.

In Tabelle 4-182 sind UE, die in der Studie ALXN1210-aHUS-311 auftraten, nach SOC und PT unterteilt nach geografischer Region dargestellt. In den einzelnen Regionen umfassten die häufigsten UE die SOC Erkrankungen des Nervensystems (Europa: 24/34 Patienten, 70,6 %, 43/473 Ereignisse; Ostasien: 7/18 Patienten, 38,9 %, 21/269 Ereignisse; Nordamerika: 3/6 Patienten, 50,0 %, 5/76 Ereignisse) bzw. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Europa: 22/34 Patienten, 64,7 %, 64/473 Ereignisse; Ostasien: 12/18 Patienten, 66,7 %, 38/269 Ereignisse; Nordamerika: 5/6 Patienten, 83,3 %, 9/76 Ereignisse). Dabei traten bei den meisten Patienten Kopfschmerzen (Europa: 15/34 Patienten, 44,1 %; Ostasien: 6/18 Patienten, 33,3 %) und Diarrhoe (Europa: 11/34 Patienten, 32,4 %; Ostasien: 3/18 Patienten, 16,7 %; Nordamerika: 4/6 Patienten) auf. Insgesamt wurden somit in allen drei geografischen Regionen UE aller SOC dokumentiert.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Zu bewertendes Arzneimittel Ravulizumab

- Studie ALXN1210-aHUS-312 (20, 141, 161-163)
- Studie ALXN1210-aHUS-311 (19, 142, 156, 159, 160)

Zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab

- Studie C10-003 (148, 157, 168-171)
- Studie C10-004 (38, 149, 158, 164-167, 172)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf den einarmigen klinischen Zulassungsstudien der Phase 3 ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311, in denen pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie den einarmigen klinischen Studien der Phase 2 C10-003 und C10-004, in denen pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden.

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

Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab wurde schließlich jeweils auf Basis eines indirekten Vergleichs der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und

C10-003 sowie ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 abgeleitet. Zur Durchführung dieser indirekten Vergleiche standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien zur Verfügung, sodass zur Minimierung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse die Populationen der Studien jeweils mithilfe der Methode des Propensity-Score-Matchings bestmöglich angeglichen werden konnten.

Evidenzstufen

Aufgrund der geringen Patientenzahl der sehr seltenen Erkrankung aHUS sind die Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 als einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudien konzipiert und durchgeführt worden. Auf Basis der Klassifizierung der Evidenzstufen in der G-BA-Verfahrensordnung werden die Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 der Evidenzstufe IV („Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“) zugeordnet. Randomisierte direkt vergleichende Studien der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab sind für das Anwendungsgebiet aHUS nicht verfügbar. Bei den Studien C10-003 und C10-004 handelt es sich ebenfalls um einarmige, offene, multizentrische Studien, welche somit auch der Evidenzstufe IV entsprechen. Auch hier liegen für das Anwendungsgebiet aHUS keine direkt vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor.

Da auf Basis der geringen Evidenzstufe der vorliegenden klinischen Studien keine Aussagen über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab getroffen werden können, wurde im Nutzendossier sowohl ein deskriptiver als auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt.

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise basierend auf deskriptiven Vergleichen

Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 bzw. ALXN1210-aHUS-312 und C10-004 liegen potenziell bereits zur Baseline hinsichtlich sowohl demografischer als auch für aHUS krankheitsspezifischer Charakteristika Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Patientenpopulationen vor. Somit besteht für einen naiven Vergleich der Behandlungen auf Studien- sowie auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial (136-138). Aus diesem Grund wurden im vorliegenden Nutzendossier keine statistischen Analysen zu den Unterschieden zwischen den Behandlungen auf Basis der Ergebnisse der individuellen Studien vorgenommen. Diese Ergebnisse wurden dennoch im Rahmen eines deskriptiven Vergleichs im Nutzendossier beschrieben, um eine vollumfängliche Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere für die Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, da ein indirekter Vergleich und die damit einhergehende Reduktion der Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten aufgrund des Eins-zu-Eins-Matchings anhand der Propensity-Score-Methode zu einem unvollständigen Bild des Sicherheitsprofils beider Behandlungen geführt hätte. Da für den rein deskriptiven Vergleich der Ravulizumab- und der Eculizumab-Studien eine geringe qualitative Ergebnissicherheit besteht, sind auf

dieser Basis jedoch keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab möglich.

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise anhand von nicht adjustierten indirekten Vergleichen auf Basis gematchter Populationen

Um eine Verzerrung der Ergebnisse eines indirekten Vergleichs aufgrund von Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Charakteristika zur Baseline zu minimieren, wurde die Propensity-Score-Methode zum Matching der Populationen angewendet. Solche statistischen Verfahren ermöglichen das Ausbalancieren der Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Populationen. Wie bereits für verschiedene Anwendungsgebiete gezeigt werden konnte, reduzieren diese Verfahren im Gegensatz zu naiven Vergleichen das Potenzial einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse (136-139).

Im Nutzendossier wurden daher zusätzlich zu den deskriptiven Vergleichen von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 vs. C10-003 bzw. ALXN1210-aHUS-311 vs. C10-004) indirekte (nicht adjustierte) Vergleiche auf Basis von gematchten Populationen durchgeführt. Zur Durchführung dieser indirekten Vergleiche standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien zur Verfügung, sodass alle relevanten Parameter direkt, d.h. ohne zusätzliche Approximation, geschätzt werden konnten.

Aufgrund dieser Datenbasis sowie des angewendeten Propensity-Score-Matchings ist der Evidenzgrad der im vorliegenden Nutzendossier dargelegten indirekten Vergleiche gegenüber standardmäßigen historischen oder Matching-adjustierten indirekten Vergleichen als höher zu bewerten.

Zur Beurteilung der Aussagekraft der indirekten Vergleiche auf Basis gematchter Populationen sind zudem folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Art und Häufigkeit der Erkrankung,
- Vergleichbarkeit der Studiendesigns,
- Qualität der eingeschlossenen Studien,
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten,
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Therapieregime,
- Validität der Endpunkte.

Art und Häufigkeit der Erkrankung aHUS

Bei aHUS handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, sodass die Zahl der Patienten zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ravulizumab bzw. Eculizumab in den genannten klinischen Studien stark limitiert war. Wie bei einer seltenen Erkrankung üblich, existieren zudem nur wenige geeignete Studienzentren, welche eine adäquate Studiendurchführung

gewährleisten können. Außerdem handelt es sich bei aHUS-Patienten meist um schwerstkranke Patienten, welche sich häufig in kritischem Zustand befinden, ein akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen aufweisen und somit einer sofortigen Behandlung bedürfen. Generell ist die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit und des kritischen Verlaufs der Erkrankung aHUS somit deutlich erschwert.

Vergleichbarkeit der Studiendesigns

Das Design der Ravulizumab- und Eculizumab-Studien weist allerdings eine hohe Vergleichbarkeit auf. Bei allen vier genannten Studien handelt es sich um offene Studien. Zudem wurde in allen Studien eine zeitliche Gliederung in eine bis zu 7-tägige Screening-Phase, eine 26-wöchige initiale Evaluationsperiode und eine bis zu 2 Jahre andauernde Extensionsperiode vorgenommen. In den Studien ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004 wurde die Mehrzahl der Patienten in europäischen Studienzentren untersucht und behandelt (58,6 %, 63,6 % bzw. 80,5 % der Patienten). Lediglich in der pädiatrischen Studie ALXN1210-aHUS-312 war der Anteil der in europäischen Zentren untersuchten Patienten geringer (Kohorte 1: 6/21 Patienten, 28,6 % bzw. Kohorte 2: 3/10 Patienten, 30,0 %). Die geografische Verteilung der Studienzentren war somit ebenfalls vergleichbar.

In den klinischen Studien mit pädiatrischen aHUS-Patienten ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und C10-003 konnten insgesamt 21 bzw. 22 Patienten eingeschlossen werden, wobei nach dem für den indirekten Vergleich durchgeführten Propensity-Score-Matching noch jeweils 16 pädiatrische Patienten in der Ravulizumab-Studie bzw. der Eculizumab-Studie miteinander verglichen werden konnten. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 waren 58 und in der Studie C10-004 41 erwachsene aHUS-Patienten eingeschlossen. Nach der Durchführung des Propensity-Score-Matchings standen noch die Daten von 36 Patienten je Studie für den indirekten Vergleich zur Verfügung. Die Anzahl der Studienteilnehmer bzw. der in den Analysen berücksichtigten Patienten ist somit jeweils zwischen den Studien vergleichbar.

Die Auswahl und die Operationalisierung der Endpunkte ist in den im Nutzendossier verglichenen Studien ebenfalls sehr ähnlich. So wurden in allen vier genannten Studien ein vollständiges TMA-Ansprechen, die Nierenfunktion im Hinblick auf Dialysepflicht, die Veränderung des CKD-Stadiums relativ zur Baseline und die Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline, Fatigue (Peds-FACIT-Fatigue bzw. FACIT-Fatigue) und der Gesundheitszustand der Patienten anhand der EQ-5D VAS (nur für erwachsene Patienten) untersucht. Da dem pU alle individuellen Daten der vier genannten Studien auf Patientenebene vorlagen, konnten zudem bei Abweichungen in der Operationalisierung einzelner Endpunkte die Analysen für eine bessere Vergleichbarkeit entsprechend post-hoc angepasst werden.

Qualität der eingeschlossenen Studien

Die klinischen Studien ALXN1210-aHUS-312, ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004 wurden nach bester klinischer Praxis gemäß den Vorgaben des jeweiligen Studienprotokolls durchgeführt. Alle Patienten wurden gemäß der Produktinformation für

Ultomiris® bzw. für Soliris® im Anwendungsgebiet aHUS und daher entsprechend der klinischen Praxis behandelt. In den Ravulizumab-Studien erhielten alle Patienten 100 % der geplanten Infusionen und in den Eculizumab-Studien wurden bei allen Patienten ≥ 80 % der geplanten Infusionen verabreicht. Somit war das in den Studien untersuchte Therapieregime sowie die Intervention in den Studien zur Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vergleichbar und die Studienteilnehmer zeigten in allen Studien eine vergleichbar hohe Adhärenz (*patient compliance*) hinsichtlich der Studienmedikation. Dies ermöglichte eine adäquate und umfassende Darlegung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Es wurden jeweils alle Patienten des FA-Sets bzw. der ITT-Population in die Analysen eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip in jeder Studie adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in allen vier genannten Studien klar definiert und weitestgehend übereinstimmend zwischen den Studien. Um eine adäquate Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im Anwendungsgebiet aHUS zu gewährleisten, wurde die initiale Evaluationsperiode mit einer Dauer von 26 Studienwochen durchgeführt. Diese Studiendauer ist für die Bewertung des Zusatznutzens der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Eculizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet aHUS als ausreichend lang zu bewerten. Zudem wurde in der Extensionsperiode (bis zu 2 Jahre) Evidenz zu den Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab generiert.

Aus den genannten Gründen ist die Studienqualität im Hinblick auf Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität inklusive eines angemessenen Beobachtungszeitraums der vier herangezogenen Studien als hoch einzuschätzen.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten und Therapieregime

Die Populationen der in den Studien untersuchten Patienten zeigten nach Anwendung des Propensity-Score-Matching-Verfahrens bezüglich demografischer Charakteristika und aHUS-typischer krankheitsbezogener Charakteristika, wie zum Beispiel Nierentransplantationsstatus vor Studienbeginn oder Dialysepflicht, zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede und waren somit im Rahmen des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen vergleichbar.

Die Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1), ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004 waren zu Studienbeginn alle Komplementinhibitor-naiv, wobei auch alle anderen relevanten Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme eines Patienten in die vier genannten Studien übereinstimmend festgelegt wurden. Wie oben bereits dargelegt, war das in den Studien untersuchte Therapieregime sowie die Intervention in den Studien zur Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vergleichbar und erfolgte jeweils gemäß Produktinformation. Zudem wurden supportive Maßnahmen in ihrer Art und ihrem Umfang in allen vier genannten Studien in Übereinstimmung mit der ärztlichen S2k-Leitlinie: Hämolytisch-

urämisches Syndrom im Kindesalter sowie internationalen Konsensus-Dokumenten gewährleistet.

Validität der Endpunkte

Die Validität aller im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch zu bewerten. Dem aHUS liegt pathophysiologisch eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) zugrunde, welche Symptome wie Fatigue, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwindel und Übelkeit und, je nach Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung, Bluthochdruck und/oder schweres akutes Nierenversagen umfasst (7, 29, 30).

Die Diagnostik einer TMA erfolgt durch die Trias aus Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie und akuter Nierenfunktionseinschränkung (5, 6, 8, 34). Der Endpunkt „Vollständiges TMA-Ansprechen" ist ein zusammengesetzter Endpunkt, welcher die drei Kriterien Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration und Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline beinhaltet und damit die Trias der TMA adäquat abbildet. Ein vollständiges TMA-Ansprechen gibt direkten Aufschluss über den pathophysiologischen Zustand eines aHUS-Patienten und ist von hoher klinischer Relevanz. So wird die konstante Überwachung dieser drei Parameter bei aHUS-Patienten zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes in der S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie vorgegeben und von verschiedenen nationalen und internationalen Konsens-Gremien und klinischen Experten empfohlen (6-8, 10, 21, 23, 36).

Aufgrund der Bildung von Mikrothromben in der Mikrozirkulation gut durchbluteter Organe kommt es beim aHUS typischerweise zu erheblichen Einschränkungen der Nierenfunktion, die sich als ein akutes Nierenversagen manifestieren. Diese kann bei aHUS-Patienten ein terminales Nierenversagen sowie die Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation verursachen (7, 8, 45). Die Nierenfunktion der aHUS-Patienten wurde in allen vier genannten Studien anhand der Dialysepflicht, der Veränderung des CKD-Stadiums relativ zur Baseline und der Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor untersucht. Die Funktion der Nieren ist bei Kindern besonders schützenswert, da bei einer frühen Beeinträchtigung der Nierenfunktion die lebenslange Prognose deutlich schlechter ist. So ist die Mortalität von Kindern mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (*end-stage kidney disease*; ESKD) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 30- bis 50-Fache erhöht (43). Kinder und Jugendliche stellen darüber hinaus eine besondere Risikogruppe dar, da es bei diesen jungen Patienten beispielsweise zu einem durch eine chronische Nierenerkrankung bedingten, deutlich verminderten Körperwachstum kommen kann (44). Die CKD-Stadien, eingeteilt anhand der eGFR, geben direkten Aufschluss über die Nierenfunktion von aHUS-Patienten einschließlich schwerem akutem Nierenversagen, wobei auch niedrige CKD-Stadien (CKD-Stadium $\geq$ 3a) signifikante Einflüsse auf den symptomatischen Gesundheitszustand und die Lebensqualität haben und den Behandlungsbedarf der Patienten anzeigen (4, 68, 69).

Zur Erfassung von Fatigue und des Gesundheitszustandes der Patienten wurden mit Peds-FACIT-Fatigue bzw. FACIT-Fatigue und dem generischen, nicht-krankheitsspezifischen

Instrument EQ-5D VAS (nur bei erwachsenen Patienten) validierte und anerkannte Messinstrumente eingesetzt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung aHUS ist eine Validierung dieser Messinstrumente speziell für den Einsatz bei aHUS-Patienten nach den höchsten methodischen Standards nicht möglich. Dennoch liegt Evidenz vor, dass die Items und Antwortmöglichkeiten der FACIT-Fatigue-Skala sowie der Peds-FACIT-Fatigue-Skala (88-91) und die EQ-5D VAS (109-111) relevante und wichtige Symptome bzw. den Gesundheitszustand von aHUS-Patienten adäquat abbilden.

In den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 schätzten die Patienten das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein relevanter extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome zusätzlich anhand eines aHUS-spezifischen Symptomfragebogens ein (Gelbfärbung der Augen und/oder der Haut, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Angst, Schwäche, Fatigue, leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Schwellung oder sonstige Symptome). Zudem schätzte der Prüfarzt in den Ravulizumab-Studien extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome anhand einer Zusammenstellung aus klinischen Labormessungen, der Prüfung der Vitalfunktionen und der Organsysteme ein. Die im Endpunkt extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome erfassten Krankheitsanzeichen und Symptome sind laut der ärztlichen Leitlinien und führenden klinischen Experten in der Diagnose und Behandlung von aHUS charakteristisch für die Erkrankung und gehen mit einer hohen Krankheitslast sowie einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität einher (6-9, 105-107).

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise anhand von indirekten (nicht adjustierten) Vergleichen auf Basis gematchter Populationen

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

Zur Durchführung der indirekten Vergleiche standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien zur Verfügung. Somit wurden die Patientenpopulationen anhand der individuellen Daten mithilfe des Propensity-Score-Matchings hinsichtlich demografischer und aHUS-typischer krankheitsbezogener Charakteristika bestmöglich angeglichen, sodass zwischen den gematchten Studienpopulationen im Hinblick auf die untersuchten Merkmale zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bestanden. Auf dieser Datengrundlage konnte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der

indirekten Vergleiche auf Studien- sowie auf Endpunkteben erheblich reduziert werden. Der Evidenzgrad der im vorliegenden Nutzendossier dargelegten indirekten Vergleiche gegenüber standardmäßigen historischen oder Matching-adjustierten indirekten Vergleichen ist somit als höher zu bewerten und die vorgelegten Ergebnisse liefern jeweils einen Anhaltspunkt zum Zusatznutzen von Ravulizumab.

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der best verfügbaren Evidenz einzureichen (132). Dieser Anforderung ist die Alexion Pharma Germany GmbH mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf den einarmigen klinischen Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311, in denen

pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie den einarmigen klinischen Studien C10-003 und C10-004, in denen pädiatrische bzw. erwachsene aHUS-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden. Für beide Patientenpopulationen (pädiatrische und erwachsene Patienten) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab jeweils zunächst anhand eines deskriptiven Vergleichs mit Eculizumab bewertet. Für die Population pädiatrischer aHUS-Patienten wurden dafür die Ergebnisse der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 deskriptiv miteinander verglichen. Für die Population erwachsener Patienten basierte der deskriptive Vergleich auf den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004. Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab wurde schließlich jeweils anhand der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Basis gematchter Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 sowie ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 abgeleitet.

Tabelle 4-183 gibt einen Überblick über alle im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien mit Ravulizumab bzw. Eculizumab. Für die deskriptiven sowie die indirekten Vergleiche (mit Ausnahme der Endpunkte der Kategorie Sicherheit) wurden jeweils die Endpunkte herangezogen, die sowohl in der jeweiligen Ravulizumab-Studie als auch in der entsprechenden Eculizumab-Studie erhoben wurden.

Tabelle 4-183: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

X[1]: Primärer Endpunkt X[E]: Explorativer Endpunkt X[M]: Modifizierte Version des Endpunktes

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Pädiatrische Patienten ALXN1210-aHUS-312 C10-003	Erwachsene Patienten ALXN1210-aHUS-311 C10-004
X²: Sekundärer Endpunkt		X: Endpunkt wurde erhoben		

Pädiatrische Patienten

Morbidität

Vollständiges TMA-Ansprechen

Tabelle 4-184: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1	Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Vollständiges TMA-Ansprechen				
Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen an Tag 183 (primärer Endpunkt)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	77,8 % (14/18 Patienten) 95 %-KI = [52,4; 93,6]	63,6 % (14/22 Patienten) 95 %-KI = [40,7; 82,8]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	81 % (13/16 Patienten) 95 %-KI = [57,0; 93,4]	75 % (12/16 Patienten) 95 %-KI = [50,5; 89,8]	p = 1,000	
Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Tage) [a]				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 18 Median = 30,0 95 %-KI = [22,0; 88,0]	n = 22 Median = 92,0 95 %-KI = [41,0; 261,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 16 Median = 42,0 Tage	n = 16 Median = 87,0 Tage	p = 0,091	

	95 %-KI = [28,0; 291,0]	95 %-KI = [40,0; 356,0]		
Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens				
Anteil an Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	94,4 % (17/18 Patienten) 95 %-KI = [72,7; 99,9]	95,5 % (21/22 Patienten) 95 %-KI = [77,2; 99,9]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	100 % (16/16 Patienten) 95 %-KI = [80,6; 100,0]	100 % (16/16 Patienten) 95 %-KI = [80,6; 100,0]	p = 1,000	
Anteil an Patienten mit Normalisierung der LDH-Konzentration an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	88,9 % (16/18 Patienten) 95 %-KI = [65,3; 98,6]	81,8 % (18/22 Patienten) 95 %-KI = [59,7; 94,8]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	94 % (15/16 Patienten) 95 %-KI = [71,7; 98,9]	81 % (13/16 Patienten) 95 %-KI = [57,0; 93,4]	p = 0,593	
Anteil an Patienten mit Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	83,3 % (15/18 Patienten) 95 %-KI = [58,6; 96,4]	72,7 % (16/22 Patienten) 95 %-KI = [49,8; 89,3]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	88 % (14/16 Patienten) 95 %-KI = [64,0; 96,5]	88 % (14/16 Patienten) 95 %-KI = [64,0; 96,5]	p = 1,000	

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen bzw. eine Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien bzw. das entsprechende Kriterium an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die 95 %-KI der kategorialen Variablen wurden für den deskriptiven Vergleich basierend auf exakten Konfidenzgrenzen ermittelt anhand der Clopper-Pearson-Methode bestimmt. Für den indirekten Vergleich wurden diese 95 %-KI aus den Binomialverteilungen abgeleitet.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

a: Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, an dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Im deskriptiven Vergleich wurden Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, am Tag der letzten Studienvisite zensiert. Im indirekten Vergleich wurden Patienten, die im Verlauf der initialen Evaluationsperiode verstarben, zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

In der Kohorte 2 der Studien ALXN1210-aHUS-312 wurde der Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ nicht erhoben.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf ein vollständiges TMA-Ansprechen wurden in den Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt), die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen und das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) erfasst (siehe Tabelle 4-184). Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden diese Endpunkte nicht erhoben, da diese Patienten vor Studieneintritt mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden und unter der Therapie bereits ein stabiles TMA-Ansprechen zeigten.

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

Im deskriptiven Vergleich der beiden Studien erreichten in der initialen Evaluationsperiode (bis Tag 183) in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 77,8 % der Patienten des FA-Sets (14/18 Patienten, 95 %-KI = [52,4; 93,6]) ein vollständiges TMA-Ansprechen, während in der Eculizumab-Studie C10-003 63,6 % der Patienten der ITT-Population (14/22 Patienten, 95 %-KI = [40,7; 82,8]) bis Tag 183 alle Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten. Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums (Datenschnitt nach 52 Studienwochen) zeigten in der Ravulizumab-Studie sogar 94 % (17/18 Patienten) der Patienten, in der Eculizumab-Studie aber weiterhin nur 68 % (15/22 Patienten) der Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch größeren Anteil der Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen erreichten an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) unter Behandlung mit Ravulizumab 81 % der Patienten (13/16 Patienten, 95 %-KI = [57,0; 93,4]) und in der Studie C10-003 unter Behandlung mit Eculizumab 75 % der Patienten (12/16 Patienten, 95 %-KI = [50,5; 89,8]) vollständiges TMA-Ansprechen. Somit wurde bei der Mehrzahl der mit einem Komplementinhibitor behandelten Patienten ein vollständiges TMA-Ansprechen erzielt. Dabei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt (p = 1,000). Damit ist im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einem vollständigen TMA-Ansprechen ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

Im deskriptiven Vergleich ergab die Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen für Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) einen Median von 30,0 Tagen (95 %-KI = [22,0; 88,0]). Für die Studie C10-003 hingegen betrug der Median der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen 92,0 Tage (95 %-KI = [41,0; 261,0]). Somit wurde unter Behandlung mit Ravulizumab numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen erreicht.

Anhand des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen wurde ebenfalls eine Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen durchgeführt. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen in der gematchten Population der Studie ALXN1210-aHUS-312 42,0 Tage (95 %-KI = [28,0; 291,0]), während der Median in der gematchten Population der Studie C10-003 bei 87,0 Tagen (95 %-KI = [40,0; 356,0]) lag. Es besteht somit auch hier für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Eculizumab-Therapie ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Zeit bis zum Erreichen des vollständigen TMA-Ansprechens, welcher sich in einem statistischen Trend widerspiegelte (p = 0,091) und aufgrund der geringen Patientenzahlen die statistische Signifikanzschwelle von < 0,05 nicht erreichte. Basierend auf der Größe des beobachteten numerischen Vorteils von Ravulizumab und vor dem Hintergrund der durch die geringen Patientenzahlen bedingten methodischen Limitationen sieht die Alexion Pharma Germany GmbH hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

Im deskriptiven Vergleich wurde eine Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb der initialen Evaluationsperiode in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) bei 94,4 % der Patienten (17/18 Patienten, 95 %-KI = [72,7; 99,9]) erreicht. In der Studie C10-003 kam es bei 95,5 % der Patienten (21/22 Patienten, 95 %-KI = [77,2; 99,9]) zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl. In der Ravulizumab-Studie zeigte sich außerdem bei 88,9 % der Patienten (16/18 Patienten, 95 %-KI = [65,3; 98,6]) eine Normalisierung der LDH-Konzentration bis Tag 183, während sich in der Eculizumab-Studie bei 81,8 % der Patienten (18/22 Patienten, 95 %-KI = [59,7; 94,8]) bis Tag 183 die LDH-Konzentration normalisierte. Eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) 83,3 % der Patienten (15/18 Patienten, 95 %-KI = [58,6; 96,4]) innerhalb der initialen Evaluationsperiode. In der Studie C10-003 kam es bei 72,7 % der Patienten (16/22 Patienten, 95 %-KI = [49,8; 89,3]) bis Tag 183 zu einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen beider Studien zeigten jeweils alle Patienten (jeweils 16/16 Patienten, 100 %, 95 %-KI = [80,6; 100,0]) an Tag 183 eine Normalisierung der Thrombozytenzahl (p = 1,000). Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigte sich in der Analyse der gematchten Populationen in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) bei 94 % der Patienten (15/16 Patienten, 95 %-KI = [71,7; 98,9]) und in der Studie C10-003 bei 81 % der Patienten (13/16 Patienten, 95 %-KI = [57,0; 93,4]) (p = 0,593). In den gematchten Populationen kam es außerdem in beiden Studien jeweils bei 88 % der Patienten (14/16 Patienten, 95 %-KI = [64,0; 96,5]) zu einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (p = 1,000). Insgesamt wurde somit unter Therapie mit einem Komplementinhibitor bei der Mehrzahl der Patienten eine Normalisierung der einzelnen Parameter einer TMA ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab beobachtet.

Damit ist im Hinblick auf das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Nierenfunktion

Tabelle 4-185: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Dialysepflicht [a]					
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht zur Baseline					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	33,3 % (6/18 Patienten) 95 %-KI = [13,3; 59,0]	0,0 % (0/10 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 30,8]	45,5 % (10/22 Patienten) 95 %-KI = [24,4; 67,8]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	38 % (6/16 Patienten)	–	56 % (9/16 Patienten)	p = 0,479	
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht an Tag 183					
Deskriptiver Vergleich	5,9 % (1/17 Patienten) 95 %-KI = [0,1; 28,7]	0,0 % (0/10 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 30,8]	10,5 % (2/19 Patienten) 95 %-KI = [1,3; 33,1]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	6 % (1/16 Patienten) 95 %-KI = [1,1; 28,3]	–	0 % (0/16 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 19,4]	p = 1,000	
Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline					
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium zur Baseline					–

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Deskriptiver Vergleich	1: 0 % (0/17 Patienten) 2: 5,9 % (1/17 Patienten) 3a: 5,9 % (1/17 Patienten) 3b: 5,9 % (1/17 Patienten) 4: 47,1 % (8/17 Patienten) 5: 35,3 % (6/17 Patienten)	1: 80,0 % (8/10 Patienten) 2: 10,0 % (1/10 Patienten) 3a: 10,0 % (1/10 Patienten) 3b: 0,0 % (0/10 Patienten) 4: 0 % (0/10 Patienten) 5: 0 % (0/10 Patienten)	1: 5,3 % (1/19 Patienten) 2: 10,5 % (2/19 Patienten) 3a: 10,5 % (2/19 Patienten) 3b: 10,5 % (2/19 Patienten) 4: 15,8 % (3/19 Patienten) 5: 47,4 % (9/19 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	1: 0 % (0/16 Patienten) 2: 6 % (1/16 Patienten) 3a: 6 % (1/16 Patienten) 3b: 6 % (1/16 Patienten) 4: 44 % (7/16 Patienten) 5: 38 % (6/16 Patienten)	–	1: 0 % (0/16 Patienten) 2: 6 % (1/16 Patienten) 3a: 13 % (2/16 Patienten) 3b: 13 % (2/16 Patienten) 4: 19 % (3/16 Patienten) 5: 50 % (8/16 Patienten)	–	
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium an Tag 183 [d]					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	1: 64,7 % (11/17 Patienten) 2: 17,6 % (3/17 Patienten) 3a: 5,9 % (1/17 Patienten) 3b: 0,0 % (0/17 Patienten) 4: 5,9 % (1/17 Patienten) 5: 5,9 % (1/17 Patienten)	1: 50,0 % (5/10 Patienten) 2: 30,0 % (3/10 Patienten) 3a: 10,0 % (1/10 Patienten) 3b: 10,0 % (1/10 Patienten) 4: 0 % (0/10 Patienten) 5: 0 % (0/10 Patienten)	1: 68,4 % (13/19 Patienten) 2: 10,5 % (2/19 Patienten) 3a: 5,3 % (1/19 Patienten) 3b: 5,3 % (1/19 Patienten) 4: 0,0 % (0/19 Patienten) 5: 10,5 % (2/19 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	1: 63 % (10/16 Patienten) 2: 19 % (3/16 Patienten) 3a: 6 % (1/16 Patienten) 3b: 0 % (0/16 Patienten) 4: 6 % (1/16 Patienten)	–	1: 69 % (11/16 Patienten) 2: 25 % (4/16 Patienten) 3a: 0 % (0/16 Patienten) 3b: 6 % (1/16 Patienten) 4: 0 % (0/16 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
	5: 6 % (1/16 Patienten)		5: 0 % (0/16 Patienten)		Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patienten mit verbessertem [b] CKD-Stadium an Tag 183[d]					
Deskriptiver Vergleich	88,2 % (15/17 Patienten) 95 %-KI = [63,6; 98,5]	0,0 % (0/2 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 84,2]	88,9 % (16/18 Patienten) 95 %-KI = [65,29; 98,62]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	88 % (14/16 Patienten) 95 %-KI = [64,0; 96,5]	–	100 % (16/16 Patienten) 95 %-KI = [80,6; 100,0]	–	
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183[d]					
Deskriptiver Vergleich	83,3 % (5/6 Patienten)	n.b.	55,6 % (5/9 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	83 % (5/6 Patienten)	–	88 % (7/8 Patienten)	–	
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 3a, 3b, 4 oder 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183d					
Deskriptiver Vergleich	81,3 % (13/16 Patienten)	n.b.	75,0 % (12/16 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	80 % (12/15 Patienten)	–	93 % (14/15 Patienten)	–	
Anteil an Patienten mit verschlechtertem [c] CKD-Stadium an Tag 183[d]					
Deskriptiver Vergleich	0,0 % (0/11 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 28,5]	30,0 % (3/10 Patienten) 95 %-KI = [6,7; 65,2]	0,0 % 0 Patienten	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	0 % (0/10 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 27,8]	–	0 % (0/8 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 32,4]	–	
Anteil an Patienten mit unverändertem CKD-Stadium an Tag 183[d]					

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Deskriptiver Vergleich	11,8 % (2/17 Patienten) 95 %-KI = [1,5; 36,4]	70,0 % (7/10 Patienten) 95 %-KI = [34,8; 93,3]	15,8 % (3/19 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	13 % (2/16 Patienten) 95 %-KI = [3,5; 36,0]	–	0 % (0/16 Patienten) 95 %-KI = [0,0; 19,4]	–	
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) [e]					
eGFR zur Baseline					
Deskriptiver Vergleich	n = 18 Mittelwert = 26,4 SD = 21,17 Median = 22,0 Min; Max = 10,0; 84,0	n = 10 Mittelwert = 104,90 SD = 29,545 Median = 99,75 Min; Max = 54,0; 136,5	n = 22 Mittelwert = 32,7 SD = 30,37 Median = 22,0 Min; Max = 10,0; 105,0	–	–
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 16 Mittelwert = 23,6 SD = 16,4 Median = 22 Min; Max = 10,0; 69,0	–	n = 16 Mittelwert = 24,7 SD = 18,6 Median = 16,4 Min; Max = 10,0; 60,7	p = 0,857	
eGFR an Tag 183					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 17 Mittelwert = 108,5 SD = 56,87 Median = 108,0 Min; Max = 10,0; 244,0	n = 10 Mittelwert = 94,0 SD = 35,131 Median = 93,50 Min; Max = 40,0; 139,0	n = 19 Mittelwert = 97,6 SD = 44,11 Median = 97,0 Min; Max = 10,0; 164,0	–	
Indirekter Vergleich auf	n = 16	–	n = 16	p = 0,926	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
Basis gematchter Populationen	Mittelwert = 108,5 SD = 58,7 SEM = 14,68 Median = 112 Min; Max = 10,0; 244,0		Mittelwert = 106,9 SD = 33 SEM = 8,25 Median = 108,4 Min; Max = 44,4; 164,1		
Veränderung der eGFR an Tag 183 relativ zur Baseline					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 17 Mittelwert = 85,4 SD = 54,33 Median = 80,0 Min, Max = 0,0; 222,0 LS-Mittelwert = 84,834 95 %-KI = [63,586; 106,082] p < 0,0001	n = 10 Mittelwert = -10,90 SD = 30,584 Median = -2,00 Min, Max = -94,0; 18,0 LS-Mittelwert = -10,906 95 %-KI = [-18,789; -3,023] p = 0,0074	n = 19 Mittelwert = 66,9 SD = 41,37 Median = 66,0 Min, Max = 0,0; 154,0 LS-Mittelwert = 62,67 95 %-KI = [47,28; 78,07] p < 0,0001	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 16 Mittelwert = 84,9 SD = 56,1 SEM = 14,02 Median = 79,5 Min; Max = 0,0, 222,0	–	n = 16 Mittelwert = 82,2 SD = 36,2 SEM = 9,04 Median = 77,6 Min; Max = 21,1; 154,1	p = 0,872	

Die p-Werte für kontinuierliche Variablen basieren jeweils auf dem Zweistichproben-t-Test (Welch-Test) und die p-Werte für kategoriale Variablen basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

n.b.: Nicht bestimmbar.

a: Ein Patient wurde als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

b: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 1 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verbessern können.

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)					
c: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verschlechtern können. d: Für die Studie C10-003 sind die Ergebnisse von Tag 176 dargestellt. e: Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.					

Die Nierenfunktion wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Dialysepflicht, der Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline sowie der eGFR erfasst (siehe Tabelle 4-185).

Dialysepflicht

Im deskriptiven Vergleich der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und der Eculizumab-Studie C10-003 erhielten zur Baseline 33,3 % der Patienten (6/18 Patienten, 95 %-KI = [13,3; 59,0]) bzw. 45,5 % der Patienten (10/22 Patienten, 95 %-KI = [24,4; 67,8]) Dialyse. Unter Ravulizumab-Behandlung waren ab Tag 43 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) nur noch 5,9 % der Patienten (1/17 Patienten, 95 %-KI = [0,1; 28,7]) dialysepflichtig. Innerhalb der Extensionsperiode erhielt unter Therapie mit Ravulizumab ab Tag 239 kein Patient mehr Dialyse. Unter Eculizumab-Therapie benötigten an Tag 183 10,5 % der Patienten (2/19 Patienten, 95 %-KI = [1,3; 33,1]) Dialyse und innerhalb der Extensionsperiode war in dieser Studie erst ab Tag 687 kein Patient mehr dialysepflichtig. Somit zeigte sich hinsichtlich eines dialysefreien Status eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber einer Therapie mit Eculizumab. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurde, erhielt weder zur Baseline noch im Verlauf der initialen Evaluationsperiode bzw. der Extensionsperiode ein Patient Dialyse (0/10 Patienten, 0,0 %, 95 %-KI = [0,0; 30,8]).

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen waren zur Baseline in der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) 38 % der Patienten (6/16 Patienten) und in der Studie C10-003 56 % der Patienten (9/16 Patienten) dialysepflichtig (p = 0,479). In den gematchten Populationen erhielt an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-312 insgesamt nur noch ein Patient (1/16 Patienten, 6 %, 95 %-KI = [1,1; 28,3]) und in der Studie C10-003 kein Patient (0/16 Patienten, 0 %, 95 %-KI = [0,0; 19,4]) mehr Dialyse. Somit erreichten fast alle Patienten nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor einen dialysefreien Status. Dabei zeigte sich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an dialysepflichtigen Patienten (p = 1,000). Somit ist im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit Dialysepflicht ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Veränderung des CKD-Stadiums

In beiden Studien wies der Großteil der Patienten zur Baseline hochgradige Einschränkungen der Nierenfunktion auf. In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 lag zur Baseline bei 35,3 % der Patienten (6/17 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen vor. In der Eculizumab-Studie C10-003 wurde zur Baseline bei 47,4 % der Patienten (9/19 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR festgestellt. Im indirekten Vergleich wiesen in der gematchten Population der Ravulizumab-Studie zur Baseline 38 % der Patienten (6/16 Patienten) und in der Studie C10-003 50 % der Patienten (8/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 5

entsprechende eGFR und somit ein schweres akutes Nierenversagen auf.

Im Verlauf der Studien zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine erhebliche Verbesserung der Nierenfunktion. Im deskriptiven Vergleich der Studien erreichten zum Ende der initialen Evaluationsperiode in der Ravulizumab-Studie 64,7 % der Patienten (11/17 Patienten) und in der Eculizumab-Studie 68,4 % der Patienten (13/19 Patienten) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und somit eine normale Nierenfunktion. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen zeigten an Tag 183 in der Studie ALXN1210-aHUS-312 63 % der Patienten (10/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR, d.h. eine normale Nierenfunktion, und 19 % der Patienten (3/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR, was einer nur leichten Einschränkung der Nierenfunktion entspricht. In der gematchten Population der Studie C10-003 wurde an Tag 183 bei 69 % der Patienten (11/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und bei 25 % der Patienten (4/16 Patienten) eine dem CKD-Stadium 2 entsprechende eGFR dokumentiert. Nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor wies somit die Mehrzahl der Patienten niedrige CKD-Stadien und somit eine normale oder nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Im deskriptiven Vergleich hatten sich in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) an Tag 183 88,2 % der Patienten (15/17 Patienten, 95 %-KI = [63,6; 98,5]) im Vergleich zur Baseline um mindestens ein CKD-Stadium verbessert und bei 11,8 % der Patienten (2/17 Patienten, 95 %-KI = [1,5; 36,4]) blieb das CKD-Stadium unverändert. Es kam in der initialen Evaluationsperiode der Studie bis Tag 183 bei keinem Patienten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. 83,3 % der Patienten (5/6 Patienten), welche zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR zeigten, verbesserten ihre akute Nierenfunktion an Tag 183 hin zu den CKD-Stadien 1 oder 2, was einer normalen bzw. einer nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion entspricht. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Eculizumab-Studie C10-003 zeigte sich zur letzten Visite (Tag 175) bei 88,9 % der Patienten (16/18 Patienten, 95 %-KI = [65,3; 98,6]) eine Verbesserung der Nierenfunktion um mindestens ein CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline. Bei den übrigen Patienten (15,8 %, 3/19 Patienten) blieb das CKD-Stadium unter Eculizumab-Behandlung unverändert. Dabei verbesserten sich 55,6 % der Patienten (5/9 Patienten), welche zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR besaßen, an Tag 183 hin zu einer den CKD-Stadien 1 oder 2 entsprechenden eGFR. Auch in der Extensionsperiode wurde bei den pädiatrischen Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und C10-003 eine im Vergleich zur Baseline weiterhin deutlich verbesserte akute Nierenfunktion beobachtet.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verbesserte sich die Nierenfunktion in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline bei 88 % der Patienten (14/16 Patienten, 95 %-KI = [64,0; 96,5]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei den übrigen 13 % der Patienten (2/16 Patienten, 95 %-KI = [3,5; 36,0]) blieb das CKD-Stadium unverändert. Auch hier wurden keine Verschlechterungen der Nierenfunktion beobachtet. Außerdem verbesserten

sich bis Tag 183 83 % der Patienten (5/6 Patienten), welche zur Baseline ein schweres akutes Nierenversagen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2 analog CKD-Stadium 5) zeigten, auf CKD-Stadium 1 oder 2, was einer Verbesserung um fünf bzw. vier CKD-Stadien im Vergleich zur Baseline hin zu einer normalen bzw. nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion entspricht. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-003 verbesserten sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode alle Patienten (16/16 Patienten, 100 %, 95 %-KI = [80,6; 100,0]) um mindestens ein CKD-Stadium. Dabei wurde bei 88 % der Patienten (7/8 Patienten), welche zur Baseline ein schweres akutes Nierenversagen (eGFR entsprechend CKD-Stadium 5) zeigten, zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine Verbesserung auf CKD-Stadium 1 oder 2 beobachtet. Insgesamt zeigte sich somit bei pädiatrischen Komplementinhibitor-naiven aHUS-Patienten unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor in beiden Studien eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion anhand der Veränderung der CKD-Stadien.

Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung ist definiert als das Vorliegen einer den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechenden Nierenschädigung (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) für mindestens 3 Monate (4). Im deskriptiven Vergleich wiesen in der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 insgesamt 16 Patienten zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 auf. Bei 81,3 % (13/16 Patienten) von diesen Patienten verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab zum Ende der initialen Evaluationsperiode bis hin zum CKD-Stadium 1 oder 2. Somit konnte bei diesen 13 Patienten unter Ravulizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Zur Baseline wiesen in der Eculizumab-Studie C10-003 ebenfalls 16 Patienten eine den CKD-Stadien 3a bis 5 entsprechende eGFR auf. Bei 75,0 % (12/16 Patienten) dieser Patienten trat bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 175) eine Verbesserung hin zu den CKD-Stadien 1 oder 2 auf. Somit konnte auch bei diesen 12 Patienten unter Eculizumab-Behandlung die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verbesserte sich die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 80 % der Patienten (12/15 Patienten), welche zur Baseline eine akute Nierenfunktionseinschränkung mit eGFR-Werten entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 aufwiesen, bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode hin zum CKD-Stadium 1 oder 2, sodass bei diesen 12 Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden konnte. Bei 93 % der Patienten (14/15 Patienten) der gematchten Population der Studie C10-003, welche zur Baseline eine akute Einschränkung der Nierenfunktion entsprechend der CKD-Stadien 3a bis 5 besaßen, konnte unter Eculizumab-Therapie zum Ende der initialen Evaluationsperiode mit dem Erreichen von CKD-Stadium 1 oder 2 auch hier die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden.

Wie aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wies die Mehrheit der Patienten (8/10 Patienten, 80,0 %) der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline eine dem CKD-Stadium 1 entsprechende eGFR und damit eine normale

Nierenfunktion auf. Somit war nur bei 2 Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab möglich. Bei diesen beiden Patienten blieb die Nierenfunktion an Tag 183 der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Baseline stabil. An Tag 183 zeigten insgesamt 70 % der Patienten (7/10 Patienten, 95 %-KI = [34,8; 93,3]) im Vergleich zur Baseline unveränderte CKD-Stadien. Bei 30 % der Patienten (3/10 Patienten, 95 %-KI = [6,7; 65,2]) mit normaler Nierenfunktion zur Baseline zeigte sich nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab eine leichte Verschlechterung der Nierenfunktion. Dabei ist zu beachten, dass dieser Befund im gesamten Studienverlauf nur an diesem Tag vorlag, sodass diese kurzzeitige Verschlechterung als transientes Ereignis zu werten ist. Somit wurde nach der Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab nur bei wenigen der pädiatrischen, bereits mit Eculizumab behandelten aHUS-Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 eine vorübergehende, leichte Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet, während bei der Mehrzahl der Patienten die normale Nierenfunktion erhalten werden konnte.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor, bewertet anhand des CKD-Stadiums, eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten im Vergleich zur Baseline, wobei sich keine relevanten numerischen Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. einer Eculizumab-Therapie ergaben. Aufgrund der geringen Patientenzahlen konnten für die Veränderung des CKD-Stadiums keine statistischen Tests durchgeführt werden. Somit ist hinsichtlich der Verbesserung des CKD-Stadiums relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Im deskriptiven Vergleich der Studien betrug die durchschnittliche eGFR zur Baseline in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie 26,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 21,17, Median = 22,0) und in der Eculizumab-Studie 32,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 30,4, Median = 22,0). Damit wiesen die pädiatrischen Patienten beider Studien eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf. Im Behandlungsverlauf zeigten sich sowohl in der Ravulizumab- als auch in der Eculizumab-Studie signifikante Verbesserungen der eGFR. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) betrug die mittlere eGFR 108,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 56,87, Median = 108,0) und hatte sich damit im Mittel signifikant geschätzt um 85,4 mL/min/1,73 m^2 verbessert (95 %-KI = [63,59; 106,08], $p < 0,0001$). In der Eculizumab-Studie C10-003 zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine mittlere signifikante Verbesserung der eGFR um geschätzt 66,9 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [47,28; 78,07], $p < 0,0001$), sodass die eGFR im Durchschnitt 97,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 44,11, Median = 97,0) betrug. Damit wiesen die pädiatrischen Patienten beider Studien zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Mittel eine eGFR im Normbereich und damit eine normale Nierenfunktion auf. Auch innerhalb der Extensionsperiode wurde bei den Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 zu allen Beobachtungszeitpunkten und der Studie C10-003 zu den meisten

Beobachtungszeitpunkten eine stabile mittlere eGFR oberhalb des Normwertes von 90 mL/min/1,73 m^2 festgestellt, sodass sich weiterhin eine normale Nierenfunktion zeigte.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug die durchschnittliche eGFR zur Baseline der Studie ALXN1210-aHUS-312 23,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 16,4, Median = 22) und in der Studie C10-003 24,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 18,6, Median = 16,4). Somit zeigten auch die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline im Mittel eine ähnlich stark ausgeprägte (p = 0,857), erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion. Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug die mittlere eGFR der gematchten Population 108,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 58,7, Median = 112) und hatte sich damit im Mittel um 84,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 56,1, Median = 79,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR der gematchten Population zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 106,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33, Median = 108,4). Die mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline betrug dabei 82,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,2, Median = 77,6). Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor verbesserte sich die Nierenfunktion der Patienten somit auch im Hinblick auf die eGFR erheblich. Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab wiesen an Tag 183 eine ähnlich hohe eGFR auf (p = 0,926) und beide Therapien führten zu einer ähnlich großen Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline (p = 0,872).

In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 betrug die eGFR zur Baseline 104,90 mL/min/1,73 m^2 (SD = 29,55, Median = 99,76). Die Patienten dieser Kohorte waren zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt worden und wiesen daher bereits zur Baseline überwiegend eine normale Nierenfunktion auf. Auch an Tag 183 wurde eine mittlere eGFR von 94,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 35,13, Median = 93,50) und damit im Mittel eine normale Nierenfunktion festgestellt. Unter Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich zu allen Beobachtungszeitpunkten innerhalb der initialen Evaluationsperiode sowie der Extensionsperiode eine stabile mittlere eGFR oberhalb des Normwertes von 90 mL/min/1,73 m^2.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor auch anhand der beobachteten eGFR sowie deren absoluter Veränderung zur Baseline eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. einer Eculizumab-Therapie ergaben. Somit ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im Hinblick auf die eGFR relativ zur Baseline nicht belegt. Zudem wiesen auch Patienten, welche zuvor für mindestens 90 Tage mit Eculizumab vorbehandelt wurden (Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2), unter Ravulizumab-Therapie eine gleichbleibend hohe eGFR und somit eine weiterhin gute Nierenfunktion auf.

Fatigue

Tabelle 4-186: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Fatigue (Kategorie Morbidität)					
Fatigue (Peds-FACIT-F) [b]					
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline					–
Deskriptiver Vergleich	n = 9 Mittelwert = 31,44 SD = 13,648 Median = 35,00 Min; Max = 4,00; 44,00	n = 8 Mittelwert = 48,88 SD = 3,603 Median = 50,00 Min; Max = 42,00; 52,00	n = 16 Mittelwert = 22,98 SD = 12,690 Median = 20,50 Min; Max = 5,00; 50,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 10 Mittelwert = 30,6 SD = 13,2 Median = 33,5 Min; Max = 4,0; 44,0	–	n = 10 Mittelwert = 22,7 SD = 10,2 Median = 20,5 Min; Max = 7,0; 44,0	p = 0,151	
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert an Tag 183					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 9 Mittelwert = 48,22 SD = 5,848 Median = 52,00 Min; Max = 36,00; 52,00	n = 8 Mittelwert = 48,88 SD = 5,410 Median = 52,00 Min; Max = 37,00; 52,00	n = 18 [d] Mittelwert = 43,78 SD = 9,674 Median = 47,50 Min; Max = 18,00; 52,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 11 Mittelwert = 47,8 SD = 5,8	–	n = 12 Mittelwert = 47,2 SD = 6	p = 0,793	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Fatigue (Kategorie Morbidität)					
	SEM = 1,44 Median = 51 Min; Max = 36,0; 52,0		SEM = 1,49 Median = 50 Min; Max = 38,0; 52,0		Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline					
Deskriptiver Vergleich	n = 9 Mittelwert = 16,78 SD = 14,704 Median = 10,00 Min; Max = 4,00; 48,00 LS-Mittelwert = 17,102 95 %-KI = [11,828; 22,376] p < 0,0001	n = 8 Mittelwert = 0,00 SD = 2,268 Median = 0,00 Min; Max = -5,00; 3,00 LS-Mittelwert = -0,003 95 %-KI = [-1,910; 1,905] p = 0,9978	n = 15 [d] Mittelwert = 21,76 SD = 11,251 Median = 21,27 Min; Max = 0,00; 41,00 p = 0,0001 [c]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	n = 10 Mittelwert = 16,9 SD = 13,9 SEM = 3,47 Median = 10,5 Min; Max = 4,0; 48,0	–	n = 10 Mittelwert = 25 SD = 11,5 SEM = 2,89 Median = 24,5 Min; Max = 0,0; 45,0	p = 0,173	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	88,9 % (8/9 Patienten) 95 %-KI = [51,8; 99,7]	–	86,7 % (13/15 Patienten) 95 %-KI = [59,5; 98,3]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen	100 % (10/10 Patienten) 95 %-KI = [72,2; 100,0]	–	90 % (9/10 Patienten) 95 %-KI = [59,6; 98,2]	p = 1,000	
a: Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der beobachteten Skalenwerte sowie der Veränderung der Skalenwerte im Vergleich zur Baseline wurden					

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Eculizumab C10-003	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2			
Fatigue (Kategorie Morbidität)					
mittels Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) statistisch getestet. Zur statistischen Analyse von Unterschieden im Hinblick auf den Anteil an Respondern wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet. b: Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Im deskriptiven Vergleich basieren die Schätzer auf einem MMRM. In der Studie ALXN1210-aHUS-312 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes zur Baseline. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine *Compound Symmetry*-Kovarianzstruktur verwendet. In der Studie C10-003 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und die kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode. Für den indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurden die 95 %-KI der kategorialen Variablen aus den Binomialverteilungen abgeleitet und die 95 %-KI der kontinuierlichen Variablen aus den entsprechenden durchgeführten statistischen Tests entnommen. c: p-Wert aus Vorzeichen-Rang-Test. d: Hier sind die Daten von Tag 176 dargestellt.					

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand des Peds-FACIT-F erfasst (siehe Tabelle 4-186). Es sind jeweils der mittlere beobachtete Gesamtskalenwert zur Baseline bzw. an Tag 183, die mittlere absolute Veränderung des Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline dargestellt. Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und somit eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte

Anhand des deskriptiven Vergleichs zeigten die Patienten beider Studien zur Baseline eine mittlere Ausprägung der Fatigue. So betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert in der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie 31,4 Punkte (SD = 13,6, Median = 35,0) und in der Eculizumab-Studie 23,0 Punkte (SD = 12,7, Median = 20,5). Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigten sich in Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie und in der Eculizumab-Studie im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Fatigue. So betrug die mittlere geschätzte Verbesserung der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 an Tag 183 16,8 Punkte (95 %-KI = [11,8; 22,4]), was eine statistisch signifikante Verbesserung darstellte ($p < 0,0001$). Der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert lag zu diesem Zeitpunkt bei 48,2 Punkten (SD = 5,8, Median = 52,0), sodass die Kinder und Jugendlichen von keiner bedeutsamen Beeinträchtigung durch Fatigue mehr berichteten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Eculizumab-Studie. Hier hatte sich der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 176) im Vergleich zur Baseline im Mittel um 21,8 Punkte (SD = 11,3, Median = 21,3, $p = 0,0001$) auf durchschnittlich 43,8 Punkte (SD = 9,7, Median = 47,5) verbessert. Die in der initialen Evaluationsperiode erzielten Verbesserungen der Fatigue blieben in beiden Studien auch in der Extensionsperiode bestehen.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline 30,6 Punkte (SD = 13,2, Median = 33,5) und in der Eculizumab-Studie C10-003 22,7 Punkte (SD = 10,2, Median = 20,5). Somit zeigten auch die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline eine ähnliche Ausprägung einer mittelschweren Fatigue ($p = 0,151$). Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der gematchten Population 47,8 Punkte (SD = 5,8, Median = 51) und hatte sich damit im Mittel um 16,9 Punkte (SD = 13,9, Median = 10,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 47,2 Punkten (SD = 6, Median = 50). Die mittlere Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes betrug dabei 25,0 Punkte (SD = 11,5, Median = 24,5). Damit war unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue zu beobachten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich des mittleren am Ende der initialen Evaluationsperiode beobachteten Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes ($p = 0,793$) bzw. dessen mittlerer absoluter Verbesserung relativ zur Baseline ($p = 0,173$). Somit ist im

Hinblick auf Fatigue anhand der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte im Vergleich zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte

Im deskriptiven Vergleich hatten am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) unter der Behandlung mit Ravulizumab 88,9 % der Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 (8/9 Patienten, 95 %-KI = [51,8; 99,7]) eine Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue erreicht. Innerhalb der Extensionsperiode zeigten alle Patienten (5/5 Patienten, 100,0 %, 95 %-KI = [47,8; 100,0]) unter Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte. In der Eculizumab-Studie wurde an Tag 183 bei 86,7 % der Patienten (13/15 Patienten, 95 %-KI = [59,5; 98,3]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 4,7 Punkte dokumentiert. Innerhalb der Extensionsperiode betrug der Anteil an Respondern 88,9 % (8/9 Patienten, 95 %-KI = [51,8; 99,7]).

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-312 unter Behandlung mit Ravulizumab alle Patienten (10/10 Patienten, 100 %, 95 %-KI = [72,2; 100,0]) eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-003 betrug der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte 90 % (9/10 Patienten, 95 %-KI = [59,6; 98,2]). Damit wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab bei einem ähnlich hohen Anteil an pädiatrischen aHUS-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue beobachtet (p = 1,000), sodass ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt ist.

Wie aufgrund der mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, zeigten die Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN-1210-aHUS-312 mit einem mittleren Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 48,9 Punkten (SD = 3,6, Median = 50,0) bereits zur Baseline nur eine geringe Ausprägung der Fatigue. Nach der Umstellung der Patienten auf eine Behandlung mit Ravulizumab blieb die Ausprägung der Fatigue gleichbleibend gering. So betrug der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 48,9 Punkte (SD = 5,4, Median = 52,0). Auf eine Responderanalyse zur Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes wurde für diese Kohorte verzichtet, da aufgrund der zur Baseline sowie an Tag 183 nur gering ausgeprägten Fatigue keine klinisch relevanten Verbesserungen des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes zu erwarten waren.

Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome

Tabelle 4-187: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Vom Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen [a]				
Anteil der Patienten mit Gelbfärbung der Augen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 38,9 % (7/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Brustschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kurzatmigkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 22,2 % (4/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Verwirrtheit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 55,6 % (10/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Angst				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit Schwächegefühl				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 66,7 % (12/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Fatigue				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 77,8 % (14/18 Patienten) Tag 183: 21,4 % (3/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit leichten Blutergüssen/ abdominellen Blutungen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 16,7 % (3/18 Patienten) Tag 183: 7,1 % (1/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 44,4 % (8/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Übelkeit/ Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 66,7 % (12/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Diarrhoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 22,2 % (4/18 Patienten) Tag 183: 14,3 % (2/14 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Schwellungen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 50,0 % (9/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/14 Patienten)	–	–	
Einschätzung extrarenaler Anzeichen und Symptome durch den Prüfarzt [b]				
Kardiovaskulär				
Anteil der Patienten mit Hypertonie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten)	Vor Behandlung: 10,0 % (1/10 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
	Tag 183: 17,6 % (3/17 Patienten)	Tag 183: 10,0 % (1/10 Patienten)		
Anteil der Patienten mit Sinustachykardie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Perikarderguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen kardiovaskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Pulmonal				
Anteil der Patienten mit Lungenblutung				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Pleuraerguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Zentrales Nervensystem				
Anteil der Patienten mit Lethargie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,7 % (3/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	nicht belegt
Anteil der Patienten mit Krampfanfällen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen Symptomen des zentralen Nervensystems				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 11,1 % (2/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Gastrointestinal				
Anteil der Patienten mit Übelkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 38,9 % (7/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit erhöhten Transaminasen (ALT/AST)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 27,8 % (5/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit Pankreatitis				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-312		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit anderen gastrointestinalen Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 22,2 % (4/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Haut				
Anteil der Patienten mit Petechien				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 27,8 % (5/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen Hautsymptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,3 % (6/18 Patienten) Tag 183: 17,6 % (3/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Skelettmuskulär				
Anteil der Patienten mit Myalgie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 5,9 % (1/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	
Anteil der Patienten mit anderen skelettmuskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,6 % (1/18 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)	Vor Behandlung: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)	–	

a: Für die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 lagen für den von den Patienten berichteten aHUS-Symptomfragebogen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur bis Tag 43 Daten vor.

b: Ein Patient wurde nur einmal in einer Kategorie gezählt, auch wenn er mehrere vorliegende Berichte für dieselbe Kategorie hatte. Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.

In der Studie ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) wurden die extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von aHUS anhand des vom Patienten berichteten aHUS-Symptomfragebogens sowie der vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Anzeichen und Symptome erfasst (siehe Tabelle 4-187). Es ist für jedes Symptom der entsprechende Anteil an Patienten, bei denen zur Baseline und an Tag 183 das jeweilige Symptom vorlag, dargestellt. Eine entsprechende systematische Erfassung der aHUS-Symptome wurde in der

Studie C10-003 (Eculizumab) nicht durchgeführt, sodass keine Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können und zudem für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt werden konnte.

Von den Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen

Die von den Komplementinhibitor-naiven pädiatrischen Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312 zur Baseline am häufigsten, d.h. von mindestens 20 % der Patienten, mithilfe des aHUS-Symptomfragebogens berichteten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome waren Gelbfärbung der Augen (38,9 %), Kopfschmerzen (22,2 %), Schwächegefühl (66,7 %), Fatigue (77,8 %), Reizbarkeit (55,6 %), abdominelle Schmerzen (44,4 %), Schwellungen (50,0 %), Übelkeit/Erbrechen (66,7 %) und Diarrhoe (22,2 %).

Unter der Behandlung mit Ravulizumab berichteten bereits an Tag 8 der Behandlung deutlich weniger Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen. Ab Tag 85 kam es in der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 bei keinem Patienten mehr zu einer Gelbfärbung der Augen. Außerdem lagen Kopfschmerzen am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) nur noch bei 7,1 % der Patienten (1/14 Patienten) vor. Von einem Schwächegefühl berichteten an Tag 183 ebenfalls nur noch 7,1 % der Patienten (1/14 Patienten). Ebenso gaben an Tag 183 nur noch 21,4 % der Patienten (3/14 Patienten) an, unter Fatigue zu leiden. Die deutliche Reduktion der Anzahl der Patienten, die von Schwächegefühl oder Fatigue im Vergleich zur Baseline berichteten, blieb auch in der Extensionsperiode bestehen. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) berichteten zudem nur noch 14,3 % der Patienten (2/14 Patienten) von Reizbarkeit. Abdominelle Schmerzen lagen an Tag 183 nur noch bei 14,3 % (2/14 Patienten) und in der Extensionsperiode bei keinem Patienten mehr vor. Auch die Zahl der Patienten mit Schwellungen reduzierte sich innerhalb der initialen Evaluationsperiode kontinuierlich, sodass an Tag 183 und in der Extensionsperiode von keinem Patienten mehr Schwellungen dokumentiert wurden. Im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich auch eine deutliche Reduktion der Zahl der von Übelkeit/Erbrechen bzw. Diarrhoe betroffenen Patienten. So litten an Tag 183 jeweils nur noch 14,3 % der Patienten (2/14 Patienten) an Übelkeit/Erbrechen bzw. Diarrhoe. Diese Reduktion des Anteils der von Übelkeit/Erbrechen bzw. Diarrhoe betroffenen Patienten blieb auch in der Extensionsperiode bestehen.

Bei den für mindestens 90 Tage mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 standen zum letzten verfügbaren Datenschnitt nur Daten bis Tag 43 zur Verfügung. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden während der Behandlung mit Ravulizumab in dieser Kohorte lediglich die Symptome abdominelle Schmerzen und Diarrhoe von jeweils 1/3 Patienten (33,3 %) berichtet. Weitere extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome traten nicht auf. Damit zeigte sich bei den mit Eculizumab vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit aHUS auch unter der Behandlung mit Ravulizumab eine weiterhin sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome.

Insgesamt berichtete im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline

ein deutlich geringerer Anteil der in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 untersuchten pädiatrischen aHUS-Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen. Die Verbesserung der von den Patienten berichteten aHUS-Symptomatik blieb auch in der Extensionsperiode bestehen. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 eingeschlossenen Patienten, welche mit Eculizumab vorbehandelt wurden, konnte ebenfalls weiterhin eine sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome dokumentiert werden. Da keine Vergleichsdaten der Eculizumab-Studie C10-003 im Hinblick auf die von den Patienten berichteten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab hinsichtlich der Verbesserung von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen nicht belegt.

Einschätzung extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome durch den Prüfarzt

In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome der pädiatrischen aHUS-Patienten vor Studienbeginn bzw. an Tag 183 (Ende der initialen Evaluationsperiode) zusätzlich durch den Prüfarzt eingeschätzt. Die vor der Behandlung mit Ravulizumab am häufigsten in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-aHUS-312, d.h. bei mindestens 20 % der Patienten, vorliegenden extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome waren Hypertonie (33,3 %), Übelkeit (33,3 %), Erbrechen (38,9 %), abdominelle Schmerzen (33,3 %), andere gastrointestinale Anzeichen oder Symptome (22,2 %), Petechien (27,8 %) und andere Anzeichen oder Symptome der Haut (33,3 %).

Auch laut Einschätzung des Prüfarztes nahm der Anteil der Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung deutlich ab. So wurde Hypertonie ab Tag 43 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) nur noch bei 17,6 % der Patienten (3/17 Patienten) dokumentiert. Übelkeit und Erbrechen traten bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) schließlich nur noch bei 5,9 % der Patienten (1/17 Patienten) bzw. bei keinem Patienten mehr auf. Ebenso traten abdominelle Schmerzen und andere gastrointestinale Anzeichen und Symptome ab Tag 57 bis Tag 183 bei keinem der Patienten bzw. lediglich bei 5,9 % (1/17 Patienten) auf. Petechien wurden ab Tag 57 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei keinem der Patienten mehr dokumentiert und der Anteil der Patienten mit anderen Anzeichen und Symptome der Haut reduzierte sich bis Tag 183 auf 17,6 % (3/17 Patienten).

Bei den für mindestens 90 Tage mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 lag vor der Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab lediglich bei einem Patienten (1/10 Patienten, 10,0 %) eine Hypertonie vor, wobei die Hypertonie bei diesem Patienten auch an Tag 183 weiterhin bestand. Zu einzelnen Visiten innerhalb der initialen Evaluationsperiode wurden bei einem weiteren Patienten (1/10 Patienten, 10,0 %) skelettmuskuläre Krankheitsanzeichen festgestellt. Weitere extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome wurden in dieser Kohorte jedoch nicht dokumentiert. Damit zeigte sich bei den mit Eculizumab vorbehandelten pädiatrischen

Patienten mit aHUS auch unter der Behandlung mit Ravulizumab weiterhin eine sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab bei pädiatrischen, Komplementinhibitor-naiven aHUS-Patienten somit auch eine deutliche Reduktion der Zahl der Patienten, bei denen laut Einschätzung durch den Prüfarzt extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome vorlagen. Auch innerhalb der Extensionsperiode blieb die Zahl der laut Prüfarzt von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen betroffenen Patienten gering. Zudem wurde auch bei zuvor mit Eculizumab therapierten Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab eine weiterhin sehr gute Kontrolle der extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome festgestellt. Da keine Vergleichsdaten der Eculizumab-Studie C10-003 im Hinblick auf die vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von aHUS vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Sicherheit

Tabelle 4-188: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
UE (deskriptiver Vergleich)	21 (100,0)	369	10 (100,0)	66	20 (90,9)	Zusatznutzen nicht belegt
UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)						
Zusammenhang	10 (47,6)	33	2 (20,0)	4	10 (45,5)	
Kein Zusammenhang	21 (100,0)	336	10 (100,0)	62	10 (45,5)	
Schweregrad der UE (deskriptiver Vergleich)						
Mild	–	–	–	–	5 (22,7)	
Moderat	–	–	–	–	8 (36,4)	
Schwer	–	–	–	–	7 (31,8)	
Grad 1	19 (90,5)	244	7 (70,0)	21	–	
Grad 2	15 (71,4)	98	7 (70,0)	39	–	
Grad 3	10 (47,6)	26	1 (10,0)	6	–	
Grad 4	1 (4,8)	1	0 (0,0)	0	–	
Grad 5	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	–	
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)						
UE, die zum Abbruch	1 (4,8)	2	0 (0,0)	0	1 (4,5)	

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
der Behandlung führten						
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten (deskriptiver Vergleich)						
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	4 (19,0)	7	2 (20,0)	4	–	Zusatznutzen nicht belegt
Meningokokken-UE (deskriptiver Vergleich)						
Meningokokken-UE	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
UE, die zum Tod führten (deskriptiver Vergleich)						
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
Im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (deskriptiver Vergleich)						
Anzahl Todesfälle	0/21 Patienten (0,0)	–	0/10 Patienten (0,0)	–	0/22 Patienten (0,0)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
SUE (deskriptiver Vergleich)	14 (66,7)	31	1 (10,0)	5	13 (59,1)	Zusatznutzen nicht belegt
SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)						
Zusammenhang	3 (14,3)	–	0 (0,0)	–	4 (18,2)	
Kein Zusammenhang	11 (52,4)	–	1 (10,0)	–	9 (40,9)	
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)						
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (4,8)	2	0 (0,0)	0	1 (4,5)	
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten (deskriptiver Vergleich)						
SUE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	–	
Immunogenität (deskriptiver Vergleich)						
ADA- bzw. HAHA-positive Patienten [a]	Baseline: 57,1 % (12/21 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/17 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/10 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/10 Patienten)		Jemals im Studienverlauf: 13,6 % (3/22 Patienten)	Zusatznutzen nicht belegt
In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.						

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod. E = Anzahl der Ereignisse (In der Studie C10-003 wurde die Anzahl der Ereignisse nicht erhoben.) a: In der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden ADA (anti-drug antibodies) und in der Studie C10-003 HAHA (human anti-human antibodies) untersucht, welche aber beide entsprechend gegen den Wirkstoff Ravulizumab bzw. Eculizumab gerichtete Antikörper bestimmen.						

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst (siehe Tabelle 4-188). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Im deskriptiven Vergleich der Studien wurde sowohl in Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 als auch in der Eculizumab-Studie C10-003 bei mehr als 90 % der Patienten von mindestens einem UE (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1: 21/21 Patienten, 100 %; C10-003: 20/22 Patienten, 91 %) berichtet. Bei 67 % der Patienten (14/21 Patienten) in der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 bzw. 59 % der Patienten (13/22 Patienten) in der Studie C10-003 wurden SUE dokumentiert. Bei jeweils einem Patienten traten SUE auf, die zum Abbruch der Behandlung und der Studie führten. In beiden Studien trat weder ein Todesfall noch eine Meningokokken-Infektion auf.

Von den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 erlitt der Großteil der Patienten UE vom Schweregrad 1 (19/21 Patienten, 91 %) oder Schweregrad 2 (15/21 Patienten, 71 %). 48 % der Patienten (10/21 Patienten) erlebten UE vom Schweregrad 3 und ein Patient (5 %) ein UE vom Schweregrad 4. In der Eculizumab-Studie C10-003 berichteten 23 % der Patienten (5/22 Patienten) milde UE, 36 % der Patienten (8/22 Patienten) berichteten moderate UE und bei 32 % der Patienten (7/22 Patienten) traten schwere UE auf. In beiden Studien traten bei ca. der Hälfte der Patienten UE auf, die laut Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (ALXN1210-aHUS-312: 10/21 Patienten, 48 %; C10-003: 10/22 Patienten, 46 %). In Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden bei 52 % der Patienten (11/21 Patienten) nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE und nur bei 14 % der Patienten (3/21 Patienten) SUE mit einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert. Während der Eculizumab-Studie C10-003 traten bei 41 % der Patienten (9/22 Patienten) SUE auf, die nicht im Zusammenhang

mit der Studienmedikation standen, und bei 18 % der Patienten (4/22 Patienten) traten SUE möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf.

Bei den für mindestens 90 Tage mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 traten bei allen Patienten (10/10 Patienten, 100 %) UE auf. Es erlebten jeweils 70 % der Patienten (7/10 Patienten) UE vom Schweregrad 1 bzw. Schweregrad 2. Zudem kam es bei einem Patienten (10 %) zu einem UE vom Schweregrad 3 und bei keinem Patienten zu einem UE vom Schweregrad 4 oder Schweregrad 5. Bei 20 % der Patienten (2/10 Patienten) wurden UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert. Außerdem trat bei einem Patienten (10 %) ein SUE auf, welches jedoch als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde. Es kam bei keinem Patienten zu UE oder SUE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führten, und es traten auch in Kohorte 2 keine Todesfälle oder Meningokokken-Infektionen auf.

Die Gesamtraten der im Verlauf der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 aufgetretenen UE und SUE sind numerisch vergleichbar. Daher ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im Hinblick auf die Gesamtraten der UE und SUE nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-189: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (66,7)	80	5 (50,0)	5	14 (63,6)	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	4 (19,0)	8	–	–	2 (9,1)	
Erbrechen	7 (33,3)	25	1 (10,0)	1	7 (31,8)	
Diarrhoe	7 (33,3)	10	1 (10,0)	1	8 (36,4)	
Abdominelle Schmerzen	6 (28,6)	11	1 (10,0)	1	8 (36,4)	
Übelkeit	4 (19,0)	9	–	–	–	
Dyspepsie	1 (4,8)	3	1 (10,0)	1	3 (13,6)	
Trockene Lippen	–	–	1 (10,0)	1	–	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (71,4)	74	6 (60,0)	39	19 (86,4)	
Nasopharyngitis	7 (33,3)	13	2 (20,0)	2	7 (31,8)	

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Mandelentzündung	3 (14,3)	4	–	–	2 (9,1)	Zusatznutzen nicht belegt
Infektion der oberen Atemwege	3 (14,3)	4	4 (40,0)	19	7 (31,8)	
Entzündung an der Einstichstelle	–	–	–	–	3 (13,6)	
Rhinitis	–	–	–	–	5 (22,7)	
Harnwegsinfektion	1 (4,8)	1	–	–	4 (18,2)	
Otitis media/ Mittelohrentzündung	1 (4,8)	1	2 (20,0)	2	1 (4,5)	
Pharyngitis	2 (9,5)	3	2 (20,0)	2	2 (9,1)	
Bronchitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	5	1 (4,5)	
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	–	–	1 (10,0)	1	–	
Impetigo	–	–	1 (10,0)	1	–	
Influenza	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	1 (4,5)	
Pneumonie	3 (14,3)	3	1 (10,0)	2	–	
Virale Infektion	1 (4,8)	1	1 (10,0)	2	2 (9,1)	
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (9,5)	4	2 (20,0)	2	2 (9,1)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (47,6)	29	5 (50,0)	7	11 (50,0)	
Dyspnoe (Luftnot)	2 (9,5)	2	–	–	1 (4,5)	
Husten	5 (23,8)	6	1 (10,0)	1	9 (40,9)	
Schmerzen im Mund- und Rachenraum	–	–	3 (30,0)	3	3 (13,6)	
Allergische Rhinitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–	
Rhinorrhoe	4 (19,0)	4	–	–	1 (4,5)	
Verstopfte Nase	3 (14,3)	3	–	–	–	
Nasenbluten	1 (4,8)	2	1 (10,0)	1	1 (4,5)	
Erkrankung der Nasennebenhöhlen	–	–	1 (10,0)	1	–	
Gefäßerkrankungen	9 (42,9)	12	1 (10,0)	1	7 (31,8)	
Hypertonie	6 (28,6)	8	1 (10,0)	1	4 (18,2)	
Allgemeine Erkrankungen und	12 (57,1)	30	1 (10,0)	1	16 (72,7)	

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Beschwerden am Verabreichungsort						Zusatznutzen nicht belegt
Fieber (Pyrexie)	10 (47,6)	22	–	–	12 (54,5)	
Fatigue	2 (9,5)	3	1 (10,0)	1	1 (4,5)	
Untersuchungen	9 (42,9)	16	1 (10,0)	1	4 (18,2)	
Vitamin D erniedrigt	3 (14,3)	5	–	–	1 (4,5)	
Influenza A-Virustest positiv	–	–	1 (10,0)	1	–	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (28,6)	10	1 (10,0)	1	7 (31,8)	
Anämie	2 (9,8)	5	–	–	3 (13,6)	
Lymphadenopathie	2 (9,8)	2	1 (10,0)	1	2 (9,1)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (28,6)	11	1 (10,0)	1	3 (13,6)	
Eisenmangel	3 (14,3)	3	–	–	1 (4,5)	
Dehydratation	1 (4,8)	3	1 (10,0)	1	–	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (33,3)	14	2 (20,0)	5	8 (36,4)	
Myalgie	4 (19,0)	7	–	–	3 (13,6)	
Muskelspasmen	–	–	–	–	3 (13,6)	
Rückenschmerzen	2 (9,5)	2	1 (10,0)	1	1 (4,5)	
Osteochondrose	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–	
Schmerzen in den Extremitäten	2 (9,5)	2	1 (10,0)	2	2 (9,1)	
Tenosynovitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–	
Erkrankungen des Nervensystems	8 (38,1)	28	1 (10,0)	1	7 (31,8)	
Kopfschmerzen	7 (33,3)	19	1 (10,0)	1	5 (22,7)	
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (42,9)	21	–	–	6 (27,3)	
Prellung	4 (19,0)	8	–	–	2 (9,1)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (52,4)	22	1 (10,0)	2	10 (45,5)	
Haarausfall	1 (4,8)	2	–	–	3 (13,6)	

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Hautausschlag	4 (19,0)	5	–	–	4 (18,2)	
Asteatose	–	–	1 (10,0)	1	–	
Rötung	–	–	1 (10,0)	1	–	
Augenerkrankungen	7 (33,3)	7	1 (10,0)	2	3 (13,6)	
Tränenfluss erhöht	–	–	1 (10,0)	1	–	
Photophobie	–	–	1 (10,0)	1	–	

ALXN1210-aHUS-312: UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.
C10-003: UE wurden mittels MedDRA Version 15.1 kodiert.
E = Anzahl der Ereignisse (In der Studie C10-003 wurde die Anzahl der Ereignisse nicht erhoben.)

In Tabelle 4-189 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der beiden Studien ALXN1210-aHUS-312 oder C10-003 auftraten. Im deskriptiven Vergleich der Komplementinhibitor-naiven Patienten war Fieber in beiden Studien ein häufig berichtetes UE (ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1: 10/21 Patienten, 48 %; C10-003: 12/22 Patienten, 55 %). In der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie wurden außerdem bei mindestens 24 % der Patienten (≥ 5/21 Patienten) Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Husten, Hypertonie und Kopfschmerzen dokumentiert. In der Eculizumab-Studie gehörten ebenfalls Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Husten, Kopfschmerzen und zusätzlich Infektionen der oberen Atemwege und Rhinitis zu den am häufigsten berichteten UE (mindestens 5/22 Patienten, ≥ 23 %).

Bei den Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312, welche zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden, traten nach der Umstellung auf die Behandlung mit Ravulizumab bei mindestens 20 % der Patienten (≥ 2/10 Patienten) UE in Form von Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Mittelohrentzündung, Pharyngitis sowie Schmerzen im Mund- und Rachenraum auf.

Zusammenfassend traten in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 und in der Eculizumab-Studie C10-003 UE ähnlicher SOC und PT auf, sodass beide Komplementinhibitoren ein vergleichbares Sicherheitsprofil aufweisen.

Tabelle 4-190: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (42,9)	14	1 (10,0)	5	5 (22,7)	Zusatznutzen nicht belegt
Virale Gastroenteritis	2 (9,5)	2	–	–	2 (9,1)	
Bronchitis	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–	
Pneumonie	1 (4,8)	1	1 (10,0)	1	–	
Infektion der oberen Atemwege	–	–	1 (10,0)	3	2 (9,1)	
Virale Infektion der oberen Atemwege	–	–	–	–	2 (9,1)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (23,8)	6	–	–	1 (4,5)	
Abdominelle Schmerzen	2 (9,5)	2	–	–	1 (4,5)	
Erkrankungen des Nervensystems	2 (9,5)	2	–	–	–	
Gefäßerkrankungen	2 (9,5)	2	–	–	2 (9,1)	
Hypertonie	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)	
Anämie	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (4,8)	1	–	–	3 (13,6)	
Fieber (Pyrexie)	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)	

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-312				C10-003 (Safety Set, N = 22)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (Safety Set, N = 21)		Kohorte 2 (Safety Set, N = 10)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (4,8)	1	–	–	2 (9,1)	
ALXN1210-aHUS-312: SUE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. C10-003: SUE wurden mittels MedDRA Version 15.1 kodiert. E = Anzahl der Ereignisse (In der Studie C10-003 wurde die Anzahl der Ereignisse nicht erhoben.)						

In Tabelle 4-190 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die in mindestens einer der beiden Studien ALXN1210-aHUS-312 oder C10-003 bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. Im deskriptiven Vergleich der Studien traten SUE in Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 bzw. in der Eculizumab-Studie C10-003 am häufigsten in Form von Infektionen und parasitären Erkrankungen auf (9/21 Patienten, 42,9 % bzw. 5/22 Patienten, 22,7 %). In dieser SOC wurde in beiden Studien von viraler Gastroenteritis berichtet und in der Studie C10-003 kam es zudem zu Infektionen der oberen Atemwege. In der Ravulizumab-Studie (Kohorte 1) wurden bei 23,8 % der Patienten (5/21 Patienten) Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, u. a. in Form von abdominellen Schmerzen, dokumentiert und bei 9,5 % der Patienten (2/21 Patienten) kam es zu Erkrankungen des Nervensystems. In der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Studie traten bei 9,5 % bzw. 9,1 % der Patienten (2/21 bzw. 2/22 Patienten) Gefäßerkrankungen (z. B. Hypertonie) auf. In der Studie C10-003 kam es zudem bei 13,6 % der Patienten (3/22 Patienten) zu SUE in Form von allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Fieber) und bei jeweils 9,1 % der Patienten (2/22 Patienten) zu SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie), Erkrankungen der Atemwege, des Brutraumes und Mediastinums und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 traten bei einem Patienten (10,0 %) SUE auf. Dieser Patienten zeigte SUE in Form von Infektionen und parasitären Erkrankungen (Bronchitis, Pneumonie bzw. Infektion der oberen Atemwege).

In der Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 konnten alle SUE bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgreich behandelt werden. Lediglich bei einer Patientin traten im Studienverlauf eine Anämie und eine hypertensive Krise auf, die im Absetzen der Studienmedikation und im Abbruch der Studie resultierten. Auch bei dem Patienten, welcher in der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 SUE erlitt, konnten diese erfolgreich behandelt werden. In der Studie C10-003 hatte ein Patient Eculizumab aufgrund einer

psychiatrischen Erkrankung (Agitation) abgesetzt, wobei jedoch alle im Verlauf der Studie C10-003 aufgetretenen SUE erfolgreich behandelt werden konnten.

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 und in der Eculizumab-Studie C10-003 traten somit auch nur wenige SUE auf, die zudem vergleichbaren SOC und PT zuzuordnen waren, sodass auch in Bezug auf das Auftreten von SUE für beide Komplementinhibitoren ein gutes und vergleichbares Sicherheitsprofil für die besteht.

Gesamtschau unerwünschter Ereignisse

Insgesamt traten unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab ähnlich häufig unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 sowie der Eculizumab-Studie C10-003 brach jeweils ein Patient die Studie aufgrund von SUE ab. In beiden Studien traten weder Meningokokken-UE noch Todesfälle auf. Um eine unvollständige Darstellung der Sicherheitsprofile beider Wirkstoffe aufgrund des Propensity-Score-Matchings im Nutzendossier zu vermeiden, wurde bei den Endpunkten der Kategorie Sicherheit auf einen indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verzichtet. In der Zusammenschau der Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs zur Inzidenz von UE und SUE weisen Ravulizumab und Eculizumab ein vergleichbares, gutes Sicherheitsprofil auf. Somit ergibt sich für diese Endpunkte der Kategorie Sicherheit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunogenität

Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 wurde auch die Immunogenität der entsprechenden Wirkstoffe untersucht (siehe Tabelle 4-188). In Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden bereits zur Baseline 57,1 % der Patienten (12/21 Patienten) positiv auf ADA getestet. Die ADA-Titer waren jedoch bei allen zur Baseline positiven Proben niedrig und die positiven Baseline-Ergebnisse hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ravulizumab. Sowohl in der initialen Evaluationsperiode als auch im weiteren Verlauf der Studie gab es unter der Behandlung mit Ravulizumab in Kohorte 1 keine weiteren positiven ADA-Ergebnisse. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden zur Baseline und im weiteren Verlauf der Studie keine Patienten positiv auf ADA getestet. In der Eculizumab-Studie C10-003 wurden im Verlauf der Studie 13,6 % der Patienten (3/22 Patienten) jemals positiv auf HAHA getestet, wobei jedoch nur bei einem Patienten (4,5 %) auch der Bestätigungstest positiv ausfiel. Damit lag in der initialen Evaluationsperiode nur bei einem Patienten eine bestätigte HAHA-Positivität vor.

Es traten sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab nur bei sehr wenigen Patienten ADA bzw. HAHA auf. Somit ist die Immunogenität beider Wirkstoffe vergleichbar und ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im Hinblick auf die Immunogenität gegen die Studienmedikation ist nicht belegt.

Erwachsene Patienten

Morbidität

Vollständiges TMA-Ansprechen

Tabelle 4-191: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „vollständiges TMA-Ansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Vollständiges TMA-Ansprechen				
Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen an Tag 183 (primärer Endpunkt)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	53,6 % (30/56 Patienten) 95 %-KI = [39,6; 67,5]	56,1 % (23/41 Patienten) 95 %-KI = [39,7; 72,5]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	61 % (22/36 Patienten) 95 %-KI = [44,9; 75,2]	61 % (22/36 Patienten) 95 %-KI = [44,9; 75,2]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	71 % (24/34Patienten) 95 %-KI = [53,8; 83,2]	59 % (20/34 Patienten) 95 %-KI = [42,2; 73,6]	p = 0,446	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	68 % (23/34 Patienten) 95 %-KI = [50,8; 80,9]	59 % (20/34 Patienten) 95 %-KI = [42,2; 73,6]	p = 0,615	
Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen (Tage) [a]				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 56 Median = 86,0 95 %-KI = [42,0; n.b.]	n = 41 Median = 113,0 95 %-KI = [70,0; 226,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte	n = 36	n = 36	p = 0,18	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Gesamtpopulationen	Median = 78,0 95 %-KI = [30,0; 183,0]	Median = 98,5 95 %-KI = [69,0; 362,0]		
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 34 Median = 52,5 95 %-KI = [24,0; 124,0]	n = 34 Median = 111,5 95 %-KI = [69,0; 387,0]	p = 0,011	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Median = 71,5 95 %-KI = [25,0; 169,0]	n = 34 Median = 111,5 95 %-KI = [83,0; 367,0]	p = 0,094	
Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens				
Anteil an Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	83,9 % (47/56 Patienten) 95 %-KI = [73,4; 94,4]	97,6 % (40/41 Patienten) 95 %-KI = [91,6; 100,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	86 % (31/36 Patienten) 95 %-KI = [71,3; 93,9]	97 % (35/36 Patienten) 95 %-KI = [85,8; 99,5]	p = 0,201	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	91 % (31/34 Patienten) 95 %-KI = [77; 97]	97 % (33/34 Patienten) 95 %-KI = [85,1; 99,5]	p = 0,606	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	94 % (32/34 Patienten) 95 %-KI = [80,9; 98,4]	97 % (33/34 Patienten) 95 %-KI = [85,1; 99,5]	p = 1,000	
Anteil an Patienten mit Normalisierung der LDH-Konzentration an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	76,8 % (43/56 Patienten) 95 %-KI = [64,8; 88,7]	90,2 % (37/41 Patienten) 95 %-KI = [79,9; 100,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
Gematchte Gesamtpopulationen	83 % (30/36 Patienten) 95 %-KI = [68,1; 92,1]	89 % (32/36 Patienten) 95 %-KI = [74,7; 95,6]	p = 0,733	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	85 % (29/34 Patienten) 95 %-KI = [69,9; 93,6]	88 % (30/34 Patienten) 95 %-KI = [73,4; 95,3]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	91 % (31/34 Patienten) 95 %-KI = [77; 97]	88 % (30/34 Patienten) 95 %-KI = [73,4; 95,3]	p = 1,000	
Anteil an Patienten mit Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	58,9 % (33/56 Patienten) 95 %-KI = [45,2; 72,7]	61,0 % (25/41 Patienten) 95 %-KI = [44,8; 77,1]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	67 % (24/36 Patienten) 95 %-KI = [50,3; 79,8]	67 % (24/36 Patienten) 95 %-KI = [50,3; 79,8]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	79 % (27/34 Patienten) 95 %-KI = [63,2; 89,7]	65 % (22/34 Patienten) 95 %-KI = [47,9; 78,5]	p = 0,280	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	74 % (25/34 Patienten) 95 %-KI = [56,9; 85,4]	65 % (22/34 Patienten) 95 %-KI = [47,9; 78,5]	p = 0,600	

Die Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen sind die Normalisierung der Thrombozytenzahl, die Normalisierung der LDH-Konzentration und eine Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline. Für ein vollständiges TMA-Ansprechen bzw. eine Normalisierung der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens mussten die Patienten gleichzeitig alle drei Kriterien bzw. das entsprechende Kriterium an zwei zeitlich getrennten Begutachtungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt wurden, erfüllen.

Die 95 %-KI der kategorialen Variablen wurden für den deskriptiven Vergleich basierend auf der asymptotischen Gaußschen Näherungsmethode mit einer Kontinuitätskorrektur ermittelt. Für den indirekten Vergleich wurden diese 95 %-KI aus den Binomialverteilungen abgeleitet.

Die p-Werte basieren jeweils auf einem Chi-Quadrat-Test.

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Vollständiges TMA-Ansprechen (Kategorie Morbidität)				
n.b. = nicht bestimmbar. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Ereignis konnte die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht bestimmt werden. a: Der Zeitpunkt des Ereignisses eines bestätigten vollständigen TMA-Ansprechens wird als der erste Zeitpunkt betrachtet, an dem alle Kriterien für ein vollständiges TMA-Ansprechen erfüllt sind. Im deskriptiven Vergleich wurden Patienten, welche kein vollständiges TMA-Ansprechen erreichten oder vorzeitig aus der Studie austraten, am Tag der letzten Studienvisite zensiert. Im indirekten Vergleich wurden Patienten, die im Verlauf der initialen Evaluationsperiode verstarben, zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test.				

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen wurden in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) der Anteil an Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen (primärer Endpunkt), die Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen und das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) erfasst (siehe Tabelle 4-191).

Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen

Im deskriptiven Vergleich der beiden Studien erreichten in der Ravulizumab-Studie in der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 53,6 % der Patienten (30/56 Patienten, 95 %-KI = [39,6; 67,5]) ein vollständiges TMA-Ansprechen, während in der Eculizumab-Studie an Tag 183 56,1 % der Patienten (23/41 Patienten, 95 %-KI = [39,7; 72,5]) die Kriterien des vollständigen TMA-Ansprechens erfüllten.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen zeigten in den gematchten Gesamtpopulationen zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) unter Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab jeweils 61 % der Patienten (22/36 Patienten, 95 %-KI = [44,9; 75,2]) ein vollständiges TMA-Ansprechen (p = 1,000). Bei Betrachtung der gematchten Populationen ohne Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 71 % der Patienten (24/34 Patienten, 95 %-KI = [53,8; 83,2]) und in der Studie C10-004 59 % der Patienten (20/34 Patienten, 95 %-KI = [42,2; 73,6]) ein vollständiges TMA-Ansprechen (p = 0,446). Für die gematchten Populationen unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten wurde ein vollständiges TMA-Ansprechen in der Ravulizumab-Studie bei 68 % (23/34 Patienten, 95 %-KI = [50,8; 80,9]) und in der Eculizumab-Studie bei 59 % der Patienten (20/34 Patienten, 95 %-KI = [42,2; 73,6]) festgestellt (p = 0,615). Somit wurde bei der Mehrzahl der Patienten nach einer 26-wöchigen Behandlung mit einem Komplementinhibitor ein vollständiges TMA-Ansprechen erzielt. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt. Somit ist im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen

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

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

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

Erfüllen der Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens

Im deskriptiven Vergleich wurde eine Normalisierung der Thrombozytenzahl in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) bei 83,9 % der Patienten (47/56 Patienten, 95 %-KI = [73,4; 94,4]) und in der Eculizumab-Studie C10-004 bei 97,6 % der Patienten (40/41 Patienten, 95 %-KI = [91,6; 100,0]) dokumentiert. Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zeigte sich in der Ravulizumab-Studie an Tag 183 bei 76,8 % der Patienten (43/56 Patienten, 95 %-KI = [64,8; 88,7]), wohingegen in der Eculizumab-Studie 90,2 % der Patienten (37/41 Patienten, 95 %-KI = [79,9; 100,0]) am Ende der initialen Evaluationsperiode eine normalisierte LDH-Konzentration aufwiesen. Eine Verbesserung der

Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % zeigten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 am Ende der initialen Evaluationsperiode 58,9 % der Patienten (33/56 Patienten, 95 %-KI = [45,2; 72,7]), während in der Studie C10-004 an Tag 183 61,0 % der Patienten (25/41 Patienten, 95 %-KI = [44,8; 77,1]) dieses Kriterium erfüllten.

Anhand des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen wurde in den gematchten Gesamtpopulationen der Studie ALXN1210-aHUS-311 für 86 % der Patienten (31/36 Patienten, 95 %-KI = [71,3; 93,9]) und in der Studie C10-004 für 97 % der Patienten (35/36 Patienten, 95 %-KI = [85,8; 99,5]) an Tag 183 eine Normalisierung der Thrombozytenzahl ermittelt (p = 0,201). Eine Normalisierung der LDH-Konzentration zum Ende der initialen Evaluationsperiode zeigte sich in der Analyse der gematchten Populationen der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 83 % der Patienten (30/36 Patienten, 95 %-KI = [68,1; 92,1]) und in der Studie C10-004 bei 89 % der Patienten (32/36 Patienten, 95 %-KI = [74,7; 95,6] (p = 0,733). Zudem kam es zum Ende der initialen Evaluationsperiode in den Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 bei jeweils 67 % der Patienten (24/36 Patienten, 95 %-KI = [50,3; 79,8]) zu einer Verringerung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline (p = 1,000). Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten brachten ähnliche Ergebnisse hervor. Insgesamt wurde somit unter der Therapie mit einem Komplementinhibitor bei der Mehrzahl der Patienten eine Normalisierung der Parameter der TMA ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ravulizumab bzw. mit Eculizumab beobachtet. Damit ist im Hinblick auf das Erfüllen der jeweiligen Einzelkomponenten des vollständigen TMA-Ansprechens ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Nierenfunktion

Tabelle 4-192: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Nierenfunktion“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Dialysepflicht [a]				
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	51,8 % (29/56 Patienten) 95 %-KI = [38,0; 65,3]	43,9 % (18/41 Patienten) 95 %-KI = [28,5; 60,3]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	42 % (15/36 Patienten)	56 % (20/36 Patienten)	p = 0,346	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	56 % (19/34 Patienten)	56 % (19/34 Patienten)	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	38 % (13/34 Patienten)	53 % (18/34 Patienten)	p = 0,330	
Anteil an Patienten mit Dialysepflicht an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	24,5 % (12/49 Patienten) 95 %-KI = [13,3; 38,9]	16,2 % (6/37 Patienten) 95 %-KI = [6,2; 32,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	15 % (5/33 Patienten) 95 %-KI = [6,7; 30,9]	11 % (4/36 Patienten) 95 %-KI = [4,4; 25,3]	p = 0,889	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen	6 % (2/31 Patienten) 95 %-KI = [1,8; 20,7]	12 % (4/34 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 26,6]	p = 0,756	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Zentren				
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	15 % (5/34 Patienten) 95 %-KI = [6,4; 30,1]	12 % (4/34 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 26,6]	p = 1,000	
Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline				
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	1: 0 % (0/47 Patienten) 2: 6,4 % (3/47 Patienten) 3a: 2,1 % (1/47 Patienten) 3b: 4,3 % (2/47 Patienten) 4: 14,9 % (7/47 Patienten) 5: 72,3 % (34/47 Patienten)	1: 0 % (0/41 Patienten) 2: 0 % (0/41 Patienten) 3a: 4,9 % (2/41 Patienten) 3b: 14,6 % (6/41 Patienten) 4: 14,6 % (6/41 Patienten) 5: 65,9 % (27/41 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	1: 0 % (0/33 Patienten) 2: 3 % (1/33 Patienten) 3a: 0 % (0/33 Patienten) 3b: 3 % (1/33 Patienten) 4: 24 % (8/33 Patienten) 5: 70 % (23/33 Patienten)	1: 0 % (0/36Patienten) 2: 0 % (0/36 Patienten) 3a: 6 % (2/36 Patienten) 3b: 14 % (5/36 Patienten) 4: 14 % (5/36 Patienten) 5: 67 % (24/36 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	1: 0 % (0/34 Patienten) 2: 3 % (1/34 Patienten) 3a: 0 % (0/34 Patienten) 3b: 3 % (1/34 Patienten) 4: 21 % (7/34 Patienten) 5: 74 % (25/34 Patienten)	1: 0 % (0/34 Patienten) 2: 0 % (0/34 Patienten) 3a: 3 % (1/34 Patienten) 3b: 15 % (5/34 Patienten) 4: 15 % (5/34 Patienten) 5: 68 % (23/34 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne	1: 0 % (0/34 Patienten)	1: 0 % (0/34 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	2: 3 % (1/34 Patienten) 3a: 3 % (1/34 Patienten) 3b: 3 % (1/34 Patienten) 4: 24 % (8/34 Patienten) 5: 68 % (23/34 Patienten)	2: 0 % (0/34 Patienten) 3a: 6 % (2/34 Patienten) 3b: 15 % (5/34 Patienten) 4: 15 % (5/34 Patienten) 5: 65 % (22/34 Patienten)		
Anteil der Patienten pro CKD-Stadium an Tag 183 [d]				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	1: 25,5 % (12/47 Patienten) 2: 14,9 % (7/47 Patienten) 3a: 6,4 % (3/47 Patienten) 3b: 12,8 % (6/47 Patienten) 4: 12,8 % (6/47 Patienten) 5: 27,7 % (13/47 Patienten)	1: 4,9 % (2/41 Patienten) 2: 14,6 % (6/41 Patienten) 3a: 19,5 % (8/41 Patienten) 3b: 14,6 % (6/41 Patienten) 4: 4,9 % (2/41 Patienten) 5: 12,2 % (5/41 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	1: 27 % (9/33 Patienten) 2: 18 % (6/33 Patienten) 3a: 6 % (2/33 Patienten) 3b: 18 % (6/33 Patienten) 4: 12 % (4/33 Patienten) 5: 18 % (6/33 Patienten)	1: 6 % (2/36 Patienten) 2: 22 % (8/36 Patienten) 3a: 25 % (9/36 Patienten) 3b: 17 % (6/36 Patienten) 4: 17 % (6/36 Patienten) 5: 14 % (5/36 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	1: 25 % (8/32 Patienten) 2: 25 % (8/32 Patienten) 3a: 9 % (3/32 Patienten) 3b: 19 % (6/32 Patienten) 4: 13 % (4/32 Patienten) 5: 9 % (3/32 Patienten)	1: 6 % (2/34 Patienten) 2: 18 % (6/34 Patienten) 3a: 26 % (9/34 Patienten) 3b: 18 % (6/34 Patienten) 4: 18 % (6/34 Patienten) 5: 15 % (5/34 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne	1: 29 % (10/34 Patienten)	1: 6 % (2/34 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	2: 18 % (6/34 Patienten) 3a: 6 % (2/34 Patienten) 3b: 18 % (6/34 Patienten) 4: 12 % (4/34 Patienten) 5: 18 % (6/34 Patienten)	2: 18 % (6/34 Patienten) 3a: 26 % (9/34 Patienten) 3b: 18 % (6/34 Patienten) 4: 18 % (6/34 Patienten) 5: 15 % (5/34 Patienten)		Nicht quantifizierbar
Anteil an Patienten mit verbessertem [b] CKD-Stadium an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	68,1 % (32/47 Patienten) 95 %-KI = [52,9; 80,9]	65,5 % (19/29 Patienten) 95 %-KI = [45,7; 82,1]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	79 % (26/33 Patienten) 95 %-KI = [62,2; 89,3]	75 % (27/36 Patienten) 95 %-KI = [58,9; 86,2]	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	88 % (28/32 Patienten) 95 %-KI = [71,9; 95]	74 % (25/34 Patienten) 95 %-KI = [56,9; 85,4]	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	79 % (27/34 Patienten) 95 %-KI = [63,2; 89,7]	74 % (25/34 Patienten) 95 %-KI = [56,9; 85,4]	–	
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	35,3 % (12/34 Patienten)	18,5 % (5/27 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	48 % (11/23 Patienten)	25 % (6/24 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	48 % (11/23 Patienten)	19 % (4/22 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne	50 % (11/22 Patienten)	23 % (5/22 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
im Verlauf der Studien verstorbene Patienten				Nicht quantifizierbar
Anteil an Patienten mit Verbesserung von CKD-Stadium 3a, 3b, 4 oder 5 zur Baseline zu CKD-Stadium 1 oder 2 an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	36,4 % (16/44 Patienten)	19,5 % (8/41 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	44 % (14/32 Patienten)	28 % (10/36 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	45 % (15/33 Patienten)	24 % (8/34 Patienten)	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	52 % (16/31 Patienten)	26 % (9/34 Patienten)	–	
Anteil an Patienten mit verschlechtertem [c] CKD-Stadium an Tag 183[d]				
Deskriptiver Vergleich	15,4 % (2/13 Patienten) 95 %-KI = [1,9; 45,4]	–	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	20 % (2/10 Patienten) 95 %-KI = [5,7; 51]	17 % (2/12 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 44,8]	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	22 % (2/9 Patienten) 95 %-KI = [6,3; 54,7]	18 % (2/11 Patienten) 95 %-KI = [5,1; 47,7]	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	18 % (2/11 Patienten) 95 %-KI = [5,1; 47,7]	17 % (2/12 Patienten) 95 %-KI = [4,7; 44,8]	–	
Anteil an Patienten mit unverändertem CKD-Stadium an Tag 183[d]				

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	27,7 % (13/47 Patienten) 95 %-KI = [15,6; 42,6]	34,5 % (10/29 Patienten)	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	15 % (5/33 Patienten) 95 %-KI = [6,7; 30,9]	19 % (7/36 Patienten) 95 %-KI = [9,8; 35]	–	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	6 % (2/32 Patienten) 95 %-KI = [1,7; 20,1]	21 % (7/34 Patienten) 95 %-KI = [10,3; 36,8]	–	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	15 % (5/34 Patienten) 95 %-KI = [6,4; 30,1]	21 % (7/34 Patienten) 95 %-KI = [10,3; 36,8]	–	
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) [e]				
eGFR zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	n = 55 Mittelwert = 15,86 SD = 14,815 Median = 10,00 Min = 4; Max = 80	n = 41 Mittelwert = 17,3 SD = 12,05 Median = 10 Min = 6; Max = 53	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 36 Mittelwert = 13,4 SD = 9,9 Median = 10,0 Min = 4,0; Max = 62,0	n = 36 Mittelwert = 17,2 SD = 12,0 Median = 10,0 Min = 7,3; Max = 52,5	p = 0,148	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen	n = 34	n = 34	p = 0,279	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Zentren	Mittelwert = 13,7 SD = 9,9 Median = 10,0 Min = 4,0; Max = 62,0	Mittelwert = 16,4 SD = 10,7 Median = 10,0 Min = 7,3; Max = 46,7		
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Mittelwert = 15,0 SD = 11,8 Median = 10,0 Min = 4,0; Max = 62,0	n = 34 Mittelwert = 17,7 SD = 12,3 Median = 10,0 Min = 7,3; Max = 52,5	p = 0,363	
eGFR an Tag 183				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 48 Mittelwert = 51,83 SD = 39,162 Median = 40,00 Min = 2; Max = 119	n = 29 Mittelwert = 47,0 SD = 24,35 Median = 47 Min = 10; Max = 108	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 33 Mittelwert = 55,7 SD = 38 SEM = 6,34 Median = 49 Min = 2,0; Max = 118,0	n = 36 Mittelwert = 45,5 SD = 25,3 SEM = 4,22 Median = 47,6 Min = 10,0; Max = 107,6	p = 0,198	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 32 Mittelwert = 59,6 SD = 33,9 SEM = 5,81	n = 34 Mittelwert = 43,4 SD = 24,5 SEM = 4,2	p = 0,031	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
	Median = 59,5 Min = 9,0; Max = 118,0	Median = 45,9 Min = 10,0; Max = 107,6		Nicht quantifizierbar
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Mittelwert = 57,4 SD = 38,8 SEM = 6,65 Median = 50 Min = 2,0; Max = 118,0	n = 34 Mittelwert = 43,5 SD = 24,7 SEM = 4,24 Median = 45,9 Min = 10,0; Max = 107,6	p = 0,084	
Veränderung der eGFR an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 47 Mittelwert = 34,80 SD = 35,454 Median = 29,00 Min = −13; Max = 108 LS-Mittelwert = 33,845 95 %-KI = [25,615; 42,075] p < 0,0001	n = 29 Mittelwert = 29,3 SD = 23,56 Median = 36 Min = 0; Max = 77 LS-Mittelwert = 25,94 95 %-KI = [19,45; 32,42] p < 0,0001	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 33 Mittelwert = 41,8 SD = 36,6 SEM = 6,11 Median = 39 Min = -13,0; Max = 108,0	n = 36 Mittelwert = 28,2 SD = 25 SEM = 4,17 Median = 24,3 Min = -12,7; Max = 80,3	p = 0,081	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen	n = 32 Mittelwert = 45,7	n = 34 Mittelwert = 27	p = 0,012	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Nierenfunktion (Kategorie Morbidität)				
Zentren	SD = 33,3 SEM = 5,71 Median = 47,5 Min = -13,0; Max = 108,0	SD = 24,6 SEM = 4,23 Median = 22,3 Min = -12,7; Max = 80,3		
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 34 Mittelwert = 42,4 SD = 36,3 SEM = 6,22 Median = 40,8 Min = -13,0; Max = 108,0	n = 34 Mittelwert = 25,9 SD = 23,7 SEM = 4,06 Median = 22,3 Min = -12,7; Max = 80,3	p = 0,030	

Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen für kategoriale Variablen statistisch zu testen. Aufgrund der Limitationen des Chi-Quadrat-Tests in Bezug auf die Stichprobengröße sind entsprechende p-Werte nur für dichotome Variablen dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurden Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) eingesetzt.

a: Ein Patient wurde als dialysepflichtig betrachtet, wenn er innerhalb von 5 Tagen vor dem entsprechenden Zeitpunkt Dialyse benötigte.

b: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 1 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verbessern können.

c: Ausgenommen sind Patienten mit einer zur Baseline dem CKD-Stadium 5 entsprechenden eGFR, da diese sich nicht verschlechtern können.

d: Für die Studie C10-004 sind die Ergebnisse von Tag 176 dargestellt.

e: Ab einer eGFR von < 90 mL/min/1,73 m^2 gilt die Nierenfunktion als herabgesetzt.

Die Nierenfunktion wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Dialysepflicht, der Veränderung des CKD-Stadiums im Vergleich zur Baseline sowie der eGFR erfasst (siehe Tabelle 4-192).

Dialysepflicht

Im deskriptiven Vergleich der beiden Behandlungen erhielten zur Baseline 51,8 % der Patienten (29/56 Patienten, 95 %-KI = [38,0; 65,3]) in der Studie ALXN1210-aHUS-311 und 43,9 % der Patienten (18/41 Patienten, 95 %-KI = [28,5; 60,3]) in der Studie C10-004 Dialyse. Unter Ravulizumab-Behandlung waren am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 24,5 % der Patienten (12/49 Patienten, 95 %-KI = [13,3; 38,9]) dialysepflichtig. Unter Eculizumab-Therapie benötigten an Tag 183 16,2 % der Patienten (6/37 Patienten, 95 %-KI = [6,2; 32,0]) Dialyse.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen waren zur Baseline in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 42 % der Patienten (15/36 Patienten) und in der Studie C10-004 56 % der Patienten (20/36 Patienten) dialysepflichtig (p = 0,346). In den gematchten Gesamtpopulationen erhielten unter der Behandlung mit Ravulizumab an Tag 183 insgesamt nur noch 15 % der Patienten (5/33 Patienten, 95 %-KI = [6,7; 30,9]) und in der Studie C10-004 11 % der Patienten (4/36 Patienten, 95 %-KI = [4,4; 25,3]) Dialyse. Somit erreichte die Mehrheit der Patienten nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Komplementinhibitor einen dialysefreien Status. Dabei zeigte sich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,889). Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigten diese Ergebnisse. Damit ist im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit Dialysepflicht ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Veränderung des CKD-Stadiums

In beiden Studien wies der Großteil der Patienten mit 58,6 % (34/58 Patienten) in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und mit 65,9 % (27/41 Patienten) in der Eculizumab-Studie C10-004 zur Baseline eine dem CKD-Stadium 5 entsprechende eGFR und damit ein schweres akutes Nierenversagen auf. Zudem zeigten jeweils alle Patienten zur Baseline mindestens eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion. Im deskriptiven Vergleich erreichten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 25,5 % der Patienten (12/47 Patienten) das CKD-Stadium 1 und wiesen damit eine normale Nierenfunktion auf. In der Studie C10-004 betrug der Anteil der Patienten mit CKD-Stadium 1 an Tag 183 nur 4,9 % (2/41 Patienten). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen. Hier wiesen an Tag 183 27 % der mit Ravulizumab behandelten Patienten (9/33 Patienten) und lediglich 6 % der mit Eculizumab behandelten Patienten (2/36 Patienten) CKD-Stadium 1 und damit eine normale Nierenfunktion auf. Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigten den unter

Ravulizumab-Behandlung numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer normalen Nierenfunktion an Tag 183.

Im deskriptiven Vergleich zeigte sich im Verlauf der Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline bei 68,1 % der Patienten (32/47 Patienten, 95 %-KI = [52,9; 80,9]) ein verbessertes CKD-Stadium. Nur bei 15,4 % der Patienten (2/13 Patienten, 95 %-KI = [1,9; 45,4]) hatte sich das CKD-Stadium verschlechtert und bei 27,7 % der Patienten (13/47 Patienten, 95 %-KI = [15,6; 42,6]) blieb das CKD-Stadium unverändert. In der Eculizumab-Studie C10-004 wurde im Studienverlauf bei bis zu 3 Patienten eine Verschlechterung des CKD-Stadiums beobachtet. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline jedoch bei keinem Patienten verschlechtert. 65,5 % der Patienten (19/29 Patienten, 95 %-KI = [45,7; 82,1]) zeigten an Tag 183 ein verbessertes CKD-Stadium und bei 34,5 % der Patienten (10/29 Patienten) blieb das CKD-Stadium unter Eculizumab-Therapie im Vergleich zur Baseline unverändert.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen verbesserte sich die Nierenfunktion unter Ravulizumab-Behandlung zum Ende der initialen Evaluationsperiode im Vergleich zur Baseline bei 79 % der Patienten (26/33 Patienten, 95 %-KI = [62,2; 89,3]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei 15 % der Patienten (5/33 Patienten, 95 %-KI = [6,7; 30,9]) blieb das CKD-Stadium unverändert und bei 20 % der Patienten (2/10 Patienten, 95 %-KI = [5,7; 51]) verschlechterte sich das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline. In der gematchten Population der Eculizumab-Studie C10-004 verbesserten sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode 75 % der Patienten (27/36 Patienten, 95 %-KI = [58,9; 86,2]) um mindestens ein CKD-Stadium. Bei 19 % der Patienten (7/36 Patienten, 95 %-KI = [9,8; 35]) blieb das CKD-Stadium im Vergleich zur Baseline unverändert und bei 17 % der Patienten (2/12 Patienten, 95 %-KI = [4,7; 44,8]) verschlechterte sich das CKD-Stadium. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten wurden an Tag 183 ähnlich hohe Anteile an Patienten mit verbessertem, verschlechtertem oder unverändertem CKD-Stadium beobachtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen war eine statistische Testung der Unterschiede zwischen den Behandlungen im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit verbessertem, unverändertem bzw. verschlechtertem CKD-Stadium mittels Chi-Quadrat-Test nicht möglich.

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

eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab wurde auch in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigt.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf den Anteil an Patienten, bei denen die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden konnte. So war im deskriptiven Vergleich in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 36,4 % der Patienten mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR (16/44 Patienten) an Tag 183 eine Verbesserung der eGFR auf CKD-Stadium 1 oder 2 zu beobachten. In der Eculizumab-Studie C10-004 zeigte sich eine entsprechende Verbesserung bei 19,5 % der Patienten (8/41 Patienten). Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde in den gematchten Gesamtpopulationen an Tag 183 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 44 % (14/32 Patienten) und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28 % der Patienten (10/36 Patienten) mit einer zur Baseline den CKD-Stadien 3a, 3b, 4 oder 5 entsprechenden eGFR eine Verbesserung auf CKD-Stadium 1 oder 2 beobachtet. Somit konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Auch dieser numerische Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten bestätigt.

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

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Zur Baseline lag die durchschnittliche eGFR in der Ravulizumab-Studie bei 15,9 mL/min/1,73 m^2 (SD = 14,8, Median = 10,0) und in der Eculizumab-Studie bei 17,3 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,1, Median = 10,0). Damit wiesen die erwachsenen Patienten in beiden Studien zur Baseline eine deutlich niedrigere eGFR als die Normgrenze von 90 mL/min/1,73 m^2 und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Im deskriptiven Vergleich war im weiteren Behandlungsverlauf in beiden Studien eine signifikante und anhaltende Verbesserung der eGFR zu verzeichnen. Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 betrug die eGFR der Patienten der Ravulizumab-Studie im

Mittel 51,8 mL/min/1,73 m^2 (SD = 39,2, Median = 40,0) und hatte sich geschätzt signifikant um durchschnittlich 33,8 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [25,6; 42,1], p < 0,0001) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR an Tag 183 bei 47,0 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,4, Median = 47,0), was einer geschätzten mittleren Verbesserung um 25,9 mL/min/1,73 m^2 (95 %-KI = [19,5; 32,4], p < 0,0001) entsprach. Die in der initialen Evaluationsperiode beobachtete Verbesserung der eGFR blieb auch in der Extensionsperiode beider Studien bestehen.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen betrug die durchschnittliche eGFR zur Baseline in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 13,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 9,9, Median = 10,0) und in der Studie C10-004 17,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 12,0, Median = 10,0). Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline im Mittel eine ähnlich stark ausgeprägte (p = 0,148), erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion. Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug die mittlere eGFR der gematchten Gesamtpopulation 55,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 38, Median = 49) und hatte sich im Mittel um 41,8 mL/min/1,73 m^2 (SD = 36,6, Median = 39) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag die mittlere eGFR zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 45,5 mL/min/1,73 m^2 (SD = 25,3, Median = 47,6). Die mittlere Verbesserung der eGFR im Vergleich zur Baseline betrug dabei 28,2 mL/min/1,73 m^2 (SD = 25, Median = 24,3). Damit wiesen die Patienten der gematchten Gesamtpopulationen unter Behandlung mit Ravulizumab an Tag 183 eine numerisch höhere eGFR auf als Patienten unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,198). Zudem bestand für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Eculizumab-Therapie im Hinblick auf die Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein deutlicher numerischer Vorteil, welcher sich in den Gesamtpopulationen in einem statistischen Trend widerspiegelte (p = 0,081). In der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren wiesen die mit Ravulizumab behandelten Patienten an Tag 183 mit 59,6 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33,9, Median = 59,5) eine statistisch signifikant höhere durchschnittliche eGFR (p = 0,031) als die mit Eculizumab behandelten Patienten mit im Mittel 43,4 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,5, Median = 45,9) auf. Auch die durchschnittliche Verbesserung der eGFR war mit 45,7 mL/min/1,73 m^2 (SD = 33,3, Median = 47,5) im Vergleich zu 27 mL/min/1,73 m^2 (SD = 24,6, Median = 22,3) unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant größer als unter Eculizumab-Behandlung (p = 0,012). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten beobachtet. Auch hier war die mittlere eGFR an Tag 183 unter Ravulizumab-Behandlung numerisch höher als unter einer Behandlung mit Eculizumab (p = 0,084), wobei sich hinsichtlich der Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab zeigte (p = 0,030).

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der beobachteten eGFR sowie der Verbesserung der eGFR numerisch gleichgerichtete Effekte zugunsten einer Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. In der Wirksamkeitsanalyse anhand der gematchten Gesamtpopulationen spiegelten sich diese numerischen Vorteile von Ravulizumab in einem statistischen Trend wider. In der für den deutschen

Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, wurden beim Endpunkt eGFR zudem statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab festgestellt. Daher sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für den Endpunkt eGFR bzw. Veränderung der eGFR einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab.

Tabelle 4-193: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die patientenrelevanten Endpunkte „Fatigue“ und „Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
Fatigue (FACIT-Fatigue) [b]				
FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	n = 51 Mittelwert = 24,03 SD = 15,279 Median = 24,00 Min = 0; Max = 51	n = 32 Mittelwert = 25,13 SD = 12,359 Median = 26,00 Min = 5,00; Max = 49,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 31 Mittelwert = 25,1 SD = 16,5 Median = 25 Min = 0,0; Max = 51,0	n = 31 Mittelwert = 23,6 SD = 13,9 Median = 23 Min = 5,0; Max = 49,0	p = 0,694	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 21,3 SD = 16,2 Median = 21 Min = 0,0; Max = 51,0	n = 30 Mittelwert = 23,6 SD = 14,2 Median = 23 Min = 5,0; Max = 49,0	p = 0,576	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 25,1 SD = 16,4 Median = 25 Min = 0,0; Max = 51,0	n = 31 Mittelwert = 23,6 SD = 13,9 Median = 23 Min = 5,0; Max = 49,0	p = 0,705	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 48 Mittelwert = 42,85 SD = 8,796 Median = 45,50 Min = 12; Max = 52	n = 25 Mittelwert = 41,12 SD = 10,492 Median = 43,00 Min = 9,00; Max = 52,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 32 Mittelwert = 43,7 SD = 8,3 SEM = 1,38 Median = 47,0 Min = 22,0; Max = 52,0	n = 33 Mittelwert = 38,9 SD = 11,4 SEM = 1,9 Median = 43,0 Min = 9,0; Max = 52,0	p = 0,054	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 30 Mittelwert = 42,4 SD = 10 SEM = 1,72 Median = 46,5 Min = 12,0; Max = 52,0	n = 31 Mittelwert = 38,6 SD = 11,7 SEM = 2,01 Median = 43 Min = 9,0; Max = 52,0	p = 0,180	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 33 Mittelwert = 43,9 SD = 8,2 SEM = 1,41 Median = 47 Min = 22,0; Max = 52,0	n = 31 Mittelwert = 38,5 SD = 11,6 SEM = 1,99 Median = 43 Min = 9,0; Max = 52,0	p = 0,035	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
Veränderung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 44 Mittelwert = 19,15 SD = 16,212 Median = 20,00 Min = -16; Max = 48 LS-Mittelwert = 18,696 95 %-KI = [16,105; 21,286] p < 0,0001	n = 23 Mittelwert = 17,24 SD = 11,993 Median = 17,00 Min = 1,00; Max = 43,00 LS-Mittelwert = 15,58052 95 %-KI = [11,653; 19,509] p < 0,0001	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 30 Mittelwert = 19,6 SD = 17,0 SEM = 2,84 Median = 20,5 Min = -16,0; Max = 48,0	n = 31 Mittelwert = 14,9 SD = 13,6 SEM = 2,27 Median = 15 Min = -9,0; Max = 43,0	p = 0,239	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 21,4 SD = 17,3 SEM = 2,97 Median = 22 Min = -16,0; Max = 48,0	n = 30 Mittelwert = 14,7 SD = 13,8 SEM = 2,37 Median = 14,5 Min = -9,0; Max = 43,0	p = 0,112	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 19,2 SD = 16,9 SEM = 2,89	n = 31 Mittelwert = 14,9 SD = 13,6 SEM = 2,34	p = 0,266	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
	Median = 20 Min = -16,0; Max = 48,0	Median = 15 Min = -9,0; Max = 43,0		Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	84,1 % (37/44 Patienten) 95 %-KI = [69,9; 93,4]	75,8 % (25/33 Patienten) 95 %-KI = [57,7; 88,9]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	80 % (24/30 Patienten) 95 %-KI = [62,7; 90,5]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	82 % (23/28 Patienten) 95 %-KI = [64,4; 92,1]	80 % (24/30 Patienten) 95 %-KI = [62,7; 90,5]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
Gesundheitszustand (Instrument EQ-5D VAS) [c]				
EQ-5D VAS-Wert zur Baseline				–
Deskriptiver Vergleich	n = 52 Mittelwert = 46,17 SD = 28,679 Median = 50,00 Min = 0; Max = 100	n = 39 Mittelwert = 47,49 SD = 20,777 Median = 50,00 Min = 3,00; Max = 83,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 31 Mittelwert = 50,5 SD = 28,8	n = 31 Mittelwert = 46,6 SD = 17,8	p = 0,524	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
	Median = 50,0 Min = 0,0; Max = 100,0	Median = 41,0 Min = 9,0; Max = 83,0		
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 42,6 SD = 30,7 Median = 40 Min = 0,0; Max = 100,0	n = 30 Mittelwert = 47,9 SD = 16,6 Median = 45,5 Min = 20,0; Max = 83,0	p = 0,421	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 50,6 SD = 28,8 Median = 50 Min = 0,0; Max = 100,0	n = 31 Mittelwert = 46,6 SD = 17,8 Median = 41 Min = 9,0; Max = 83,0	p = 0,521	
EQ-5D VAS-Wert an Tag 183				Nicht quantifizierbar
Deskriptiver Vergleich	n = 48 Mittelwert = 80,08 SD = 17,233 Median = 82,50 Min = 35; Max = 100	n = 35 Mittelwert = 70,26 SD = 18,562 Median = 75,00 Min = 3,00; Max = 95,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 32 Mittelwert = 80,2 SD = 18,6 SEM = 3,1 Median = 85,5 Min = 35,0; Max = 100,0	n = 33 Mittelwert = 70,2 SD = 18,9 SEM = 3,16 Median = 75,0 Min = 3,0; Max = 95,0	p = 0,035	
Gematchte Populationen ohne	n = 30	n = 31	p = 0,033	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
Patienten aus ostasiatischen Zentren	Mittelwert = 80,7 SD = 17,8 SEM = 3,06 Median = 82,5 Min = 35,0; Max = 100,0	Mittelwert = 70,3 SD = 19,4 SEM = 3,33 Median = 75 Min = 3,0; Max = 95,0		Nicht quantifizierbar
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 33 Mittelwert = 80,8 SD = 18,6 SEM = 3,18 Median = 86 Min = 35,0; Max = 100,0	n = 31 Mittelwert = 69,3 SD = 19,1 SEM = 3,28 Median = 75 Min = 3,0; Max = 95,0	p = 0,018	
Veränderung des EQ-5D VAS-Wertes an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 45 Mittelwert = 32,33 SD = 29,560 Median = 28,00 Min = -40; Max = 84 LS-Mittelwert = 32,049 95 %-KI = [26,692; 37,405] p < 0,0001	n = 33 Mittelwert = 22,00 SD = 21,439 Median = 25,00 Min = -47,00; Max = 56,00	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	n = 30 Mittelwert = 28,9 SD = 28,3 SEM = 4,72 Median = 25,0	n = 31 Mittelwert = 22,6 SD = 21,7 SEM = 3,62 Median = 25,0	p = 0,341	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
	Min = -40,0; Max = 80,0	Min = -47,0; Max = 56,0		Nicht quantifizierbar
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	n = 28 Mittelwert = 36,9 SD = 30,1 SEM = 5,17 Median = 37,5 Min = -40,0; Max = 84,0	n = 30 Mittelwert = 22,7 SD = 21,5 SEM = 3,68 Median = 23,5 Min = -47,0; Max = 56,0	p = 0,033	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	n = 31 Mittelwert = 29,1 SD = 27,9 SEM = 4,78 Median = 25 Min = -40,0; Max = 80,0	n = 31 Mittelwert = 22,6 SD = 21,7 SEM = 3,73 Median = 25 Min = -47,0; Max = 56,0	p = 0,314	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	84,4 % (38/45 Patienten) 95 %-KI = [70,5; 93,5]	78,8 % (26/33 Patienten) 95 %-KI = [61,1; 91,0]	–	
Indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen				
Gematchte Gesamtpopulationen	83 % (25/30 Patienten) 95 %-KI = [66,4; 92,7]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
Gematchte Populationen ohne Patienten aus ostasiatischen Zentren	86 % (24/28 Patienten) 95 %-KI = [68,5; 94,3]	80 % (24/30 Patienten) 95 %-KI = [62,7; 90,5]	p = 0,820	
Gematchte Populationen ohne im Verlauf der Studien verstorbene Patienten	84 % (26/31 Patienten) 95 %-KI = [67,4; 92,9]	81 % (25/31 Patienten) 95 %-KI = [63,7; 90,8]	p = 1,000	
a: Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der beobachteten Skalenwerte sowie der Veränderung der Skalenwerte im Vergleich zur Baseline wurden				

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungseffekt [a]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue und Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)				
mittels Zweistichproben-t-Tests (Welch-Test) statistisch getestet. Zur statistischen Analyse von Unterschieden im Hinblick auf den Anteil an Respondern wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet. b: Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Im deskriptiven Vergleich basieren die Schätzer auf einem MMRM. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zur Baseline. In der Studie C10-004 beinhaltete das Modell den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und die kontinuierlichen fixen Kovariaten Alter und FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode. Für den indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurden die 95 %-KI der kategorialen Variablen aus den Binomialverteilungen abgeleitet und die 95 %-KI der kontinuierlichen Variablen aus den entsprechenden durchgeführten statistischen Tests entnommen. c: Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Im deskriptiven Vergleich basieren die Schätzer für die Studie ALXN1210-aHUS-311 auf einem MMRM, das den fixen, kategorialen Effekt der Studienvisite und den fixen, kontinuierlichen Effekt des EQ-5D VAS-Wertes zur Baseline beinhaltete. Die EQ-5D VAS-Daten der Studie C10-004 wurden post-hoc mithilfe der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 angewandten Methodik analysiert. Die Konfidenzintervalle des Anteils an Respondern basieren jeweils auf den exakten Konfidenzgrenzen der Clopper-Pearson-Methode. Für den indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurden die 95 %-KI der kategorialen Variablen aus den Binomialverteilungen abgeleitet und die 95 %-KI der kontinuierlichen Variablen aus den entsprechenden durchgeführten statistischen Tests entnommen.				

Fatigue

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst (siehe Tabelle 4-193). Es sind jeweils der mittlere beobachtete Gesamtskalenwert zur Baseline bzw. an Tag 183, die mittlere absolute Veränderung des Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseleine dargestellt. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

FACIT-F-Gesamtskalenwerte

Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Studie 24,0 Punkte (SD = 15,3, Median = 24,0) und in der Eculizumab-Studie 25,1 Punkte (SD = 12,4, Median = 26,0). Damit zeigten die Patienten in beiden Studien zur Baseline eine mittlere Ausprägung der Fatigue. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich unter der Behandlung bei beiden Arzneimitteln im Mittel ein Anstieg der Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline und damit eine Verbesserung der Fatigue. So lag der durchschnittliche FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 in der Ravulizumab-Studie bei 42,9 Punkten (SD = 8,8, Median = 45,5) und hatte sich damit im Mittel signifikant um 19,2 Punkte (95 %-KI = [16,1; 21,3], p < 0,0001) verbessert. In der Eculizumab-Studie betrug der mittlere Gesamtskalenwert an Tag 183 41,1 Punkte (SD = 10,5, Median = 43,0), was einer signifikanten geschätzten mittleren Verbesserung um 17,2 Punkte (95 %-KI = [11,7; 19,5], p < 0,0001) entsprach.

Im indirekten Vergleich der Studien auf Basis gematchter Populationen wurde zur Baseline ein mittlerer FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der gematchten Gesamtpopulation der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 von 25,1 Punkten (SD = 16,5, Median = 25,0) und in der Eculizumab-Studie C10-004 von 23,6 Punkten (SD = 13,9, Median = 23,0) dokumentiert. Somit zeigten die gematchten Patienten beider Studien zur Baseline eine ähnliche Ausprägung einer mittelschweren Fatigue (p = 0,694). Am Ende der initialen Evaluationsperiode der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der gematchten Gesamtpopulation 43,7 Punkte (SD = 8,3, Median = 47,0) und hatte sich damit im Mittel um 19,6 Punkte (SD = 17,0, Median = 20,5) verbessert. In der Eculizumab-Studie zeigte sich zum Ende der initialen Evaluationsperiode ein mittlerer FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 38,9 Punkten (SD = 11,4, Median = 43,0,). Die mittlere Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes betrug dabei 14,9 Punkte (SD = 13,6, Median = 15,0). Damit war unter der Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine deutliche Verbesserung der Fatigue zu beobachten. Dabei zeigte sich bezüglich des mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes ein statistischer Trend zum Vorteil von Ravulizumab (p = 0,054), wobei jedoch für dessen mittlere absolute Verbesserung relativ zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auftraten (p = 0,239). Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zeigte sich Ravulizumab unter Ausschluss der im Verlauf der Studien

verstorbenen Patienten im Hinblick auf den mittleren beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert statistisch signifikant der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab überlegen (p = 0,035). Dieser Effekte wurde jedoch in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren nicht bestätigt (p = 0,180). Die entsprechende absolute Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline zeigte zudem konsistent keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte

Es zeigte sich anhand des deskriptiven Vergleichs der Studien gegenüber einer Eculizumab-Therapie unter Behandlung mit Ravulizumab ein numerisch höherer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war bei den erwachsenen Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 84,1 % der Patienten (37/44 Patienten, 95 %-KI = [69,9; 93,4]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Unter der Behandlung mit Eculizumab betrug der Anteil an Respondern an Tag 183 dagegen 75,8 % (25/33 Patienten, 95 %-KI = [57,7; 88,9]). Auch in der Extensionsperiode zeigten in beiden Studien entsprechend ähnliche Ergebnisse. Die in der initialen Evaluationsperiode erzielten Verbesserungen der Fatigue blieben in beiden Studien auch in der Extensionsperiode bestehen.

Auch im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde außerdem der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline ermittelt. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) war in den gematchten Gesamtpopulationen unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 80 % der Patienten (24/30 Patienten, 95 %-KI = [62,7; 90,5]) eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue um mindestens 3 Punkte zu verzeichnen. Unter der Behandlung mit Eculizumab betrug die Anzahl an Respondern in der gematchten Population an Tag 183 81 % der Patienten (25/31 Patienten, 95 %-KI = [63,7; 90,8]). Dieser Unterschied in der Anzahl an Respondern zwischen den Behandlungen war statistisch nicht signifikant (p = 1,000). Diese Ergebnisse wurden in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten bestätigt. Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor erreichte somit der Großteil der Patienten nach 26 Wochen Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue. Zusammenfassend betrachtet ist somit für den Endpunkt „Fatigue“ ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand der erwachsenen aHUS-Patienten wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der EQ-5D VAS erfasst (siehe Tabelle 4-193). Es sind jeweils der mittlere beobachtete EQ-5D VAS-Wert zur Baseline bzw. an Tag 183, dessen mittlere absolute Veränderung relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten

Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseleine dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

EQ-5D VAS-Werte

Im deskriptiven Vergleich betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 zur Baseline 46,2 Punkte (SD = 28,7, Median = 50,0) und in der Eculizumab-Studie C10-004 47,5 Punkte (SD = 20,8, Median = 50,0). Damit beurteilten die Patienten in beiden Studien zur Baseline ihren Gesundheitszustand im Durchschnitt als mittelmäßig. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 zeigte sich im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung bei beiden Arzneimitteln im Mittel ein Anstieg der von den Patienten berichteten EQ-5D VAS-Werte und damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. An Tag 183 lag der durchschnittliche EQ-5D VAS-Wert in der Ravulizumab-Studie bei 80,1 Punkten (SD = 17,2, Median = 82,5). Die geschätzte mittlere Verbesserung betrug 32,3 Punkte (95 %-KI = [26,7; 37,4]) und war statistisch signifikant (p < 0,0001). In der Eculizumab-Studie betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert an Tag 183 dagegen 70,3 Punkte (SD = 18,6, Median = 75,0), was einer mittleren Verbesserung um 22,0 Punkte (SD = 21,4, Median = 25,0) entsprach. Damit zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes im deskriptiven Vergleich der beiden Studien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Im indirekten Vergleich auf Basis gematchter Populationen wurde in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 zur Baseline ein mittlerer EQ-5D VAS-Wert von 50,5 Punkten (SD = 28,8, Median = 50,0) und in der Studie C10-004 von 46,6 Punkten (SD = 17,8, Median = 41,0) dokumentiert. Damit berichteten die Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 zur Baseline im Mittel von einem ähnlich beeinträchtigten Gesundheitszustand (p = 0,524). Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Ravulizumab-Studie betrug der mittlere EQ-5D VAS-Wert der gematchten Gesamtpopulation 80,2 Punkte (SD = 18,6, Median = 85,5) und hatte sich damit im Mittel um 28,9 Punkte (SD = 28,3, Median = 25,0) verbessert. In der Eculizumab-Studie lag der mittlere EQ-5D VAS-Wert an Tag 183 bei 70,2 Punkten (SD = 18,9, Median = 75,0), was einer durchschnittlichen Verbesserung im Vergleich zur Baseline um 22,6 Punkte (SD = 21,7, Median = 25,0) entsprach. Damit wiesen die Patienten in der Ravulizumab-Studie zum Ende der initialen Evaluationsperiode einen statistisch signifikant besseren Gesundheitszustand auf als die Patienten der Eculizumab-Studie (p = 0,035). Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden (p = 0,033) bzw. der während der Studien verstorbenen Patienten (p = 0,018) bestätigt, welche ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ravulizumab zeigten. Der zwischen den Behandlungen beobachtete Unterschied hinsichtlich der mittleren absoluten Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte relativ zur Baseline war zwischen den gematchten Gesamtpopulationen statistisch nicht signifikant (p = 0,341). Jedoch zeigte die für den deutschen Versorgungskontext besonders relevante Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren im Hinblick auf die entsprechende Veränderung der EQ-

5D VAS-Werte relativ zur Baseline einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zum Vorteil von Ravulizumab (p = 0,033).

Insgesamt wurden hinsichtlich der beobachteten EQ-5D VAS-Werte konsistente, gleichgerichtete statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt. Diese Effekte konnten im Rahmen der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren auch im Hinblick auf die Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes relativ zur Baseline bestätigt werden. Die numerische Überlegenheit von Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der EQ-5D VAS-Werte für die gematchten Gesamtpopulationen sowie in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten war jedoch nicht statistisch signifikant. Aufgrund der konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden, sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für den Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt anhand des EQ-5D VAS-Wertes bzw. der Veränderung des EQ-5D VAS-Wertes, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte

Der im deskriptiven Vergleich ermittelte Anteil an Respondern mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte betrug in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 an Tag 183 84,4 % (38/45 Patienten, 95 %-KI = [70,5; 93,5]). Unter Behandlung mit Eculizumab (Studie C10-004) hingegen war dies an Tag 183 bei 78,8 % der Patienten der Fall (26/33 Patienten, 95 %-KI = [61,1; 91,0]). In der Extensionsperiode zeigte in der Ravulizumab-Studie ein vergleichbarer Anteil an Patienten (81,3 % der Patienten an Tag 351) eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes. In der Eculizumab-Studie verringerte sich der Anteil der Responder jedoch im Vergleich zu Tag 183 (58,8 % der Patienten an Tag 351). Damit ergab sich auch bezüglich einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die mit Ravulizumab behandelten Patienten ein numerischer Vorteil gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Auch anhand des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen wurde der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Wert um mindestens 10 Punkte am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) relativ zur Baseline für die Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) analysiert. An Tag 183 war in der gematchten Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 83 % der Patienten (25/30 Patienten, 95 %-KI = [66,4; 92,7]) eine Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 10 Punkte und somit eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes festzustellen. In der gematchten Gesamtpopulation der Studie C10-004 betrug die Anzahl an Respondern an Tag 183 81 % (25/31 Patienten, 95 %-KI = [63,7; 90,8]). Unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor erreichten die Patienten somit eine

erhebliche Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, wobei sowohl in den gematchten Gesamtpopulationen (p = 1,000) als auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. der im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auftraten. Damit konnte der Vorteil in der Wirksamkeit von Ravulizumab bezüglich des Gesundheitszustandes der Patienten hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte nicht bestätigt werden, sodass ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt ist.

Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome

Tabelle 4-194: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Vom Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen				
Anteil der Patienten mit Gelbfärbung der Augen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 30,2 % (16/53 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Brustschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 24,5 % (13/53 Patienten) Tag 183: 2,1 % (1/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kurzatmigkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 52,8 % (28/53 Patienten) Tag 183: 10,4 % (5/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 64,2 % (34/53 Patienten) Tag 183: 41,7 % (20/48 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Verwirrtheit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 20,8 % (11/53 Patienten) Tag 183: 4,2 % (2/48 Patienten)	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 32,1 % (17/53 Patienten) Tag 183: 6,3 % (3/48 Patienten)	_	_	
Anteil der Patienten mit Angst				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 45,3 % (24/53 Patienten) Tag 183: 16,7 % (8/48 Patienten)	_	_	
Anteil der Patienten mit Schwächegefühl				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 69,8 % (37/53 Patienten) Tag 183: 25,0 % (12/48 Patienten)	_	_	
Anteil der Patienten mit Fatigue				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 73,6 % (39/53 Patienten) Tag 183: 39,6 % (19/48 Patienten)	_	_	
Anteil der Patienten mit leichten Blutergüssen/ abdominellen Blutungen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 43,4 % (23/53 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/48 Patienten)	_	_	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 37,7 % (20/53 Patienten) Tag 183: 12,5 % (6/48 Patienten)	_	_	
Anteil der Patienten mit Übelkeit/ Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 60,4 % (32/53 Patienten) Tag 183: 8,3 % (4/48 Patienten)	_	_	
Anteil der Patienten mit Diarrhoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 22,6 % (12/53 Patienten) Tag 183: 10,4 % (5/48 Patienten)	_	_	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit Schwellungen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Baseline: 60,4 % (32/53 Patienten) Tag 183: 8,3 % (4/48 Patienten)	–	–	
Einschätzung extrarenaler Anzeichen und Symptome durch den Prüfarzt [a]				
Kardiovaskulär				
Anteil der Patienten mit Hypertonie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 60,7 % (34/56 Patienten) Tag 183: 51,0 % (25/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Palpitationen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit kardiovaskulärer Dyspnoe (Kurzatmigkeit)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 7,1 % (4/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Sinustachykardie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,4 % (3/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Perikarderguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen kardiovaskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 41,1 % (23/56 Patienten)	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
	Tag 183: 14,3 % (7/49 Patienten)			
Pulmonal				
Anteil der Patienten mit pulmonaler Dyspnoe (Kurzatmigkeit)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 23,2 % (13/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Tachypnoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,4 % (3/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Lungenödem				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 12,5 % (7/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Lungenblutung				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Pleuraerguss				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,1 % (9/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen pulmonalen Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 17,9 % (10/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Zentrales Nervensystem				
Anteil der Patienten mit Lethargie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 14,3 % (8/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Reizbarkeit				Zusatznutzen

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	nicht belegt
Anteil der Patienten mit Verwirrtheit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 5,4 % (3/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 30,4 % (17/56 Patienten) Tag 183: 8,2 % (4/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit visuellem Defizit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,1 % (9/56 Patienten) Tag 183: 10,2 % (5/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Krampfanfällen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen Symptomen des zentralen Nervensystems				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 21,4 % (12/56 Patienten) Tag 183: 12,2 % (6/49 Patienten)	–	–	
Gastrointestinal				
Anteil der Patienten mit Übelkeit				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 37,5 % (21/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Erbrechen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 33,9 % (19/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
Anteil der Patienten mit Diarrhoe				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 17,9 % (10/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit abdominellen Schmerzen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 14,3 % (8/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Colitis				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 1,8 % (1/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit erhöhten Transaminasen (ALT/AST)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 12,5 % (7/56 Patienten) Tag 183: 6,1 % (3/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit Pankreatitis				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit schlechter Blutzuckerkontrolle				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 2,0 % (1/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen gastrointestinalen Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 23,2 % (13/56 Patienten) Tag 183: 8,2 % (4/49 Patienten)	–	–	
Haut				
Anteil der Patienten mit Petechien				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 14,3 % (8/56 Patienten) Tag 183:	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-aHUS-311	Eculizumab C10-004	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
Extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome (Kategorie Morbidität)				
	0,0 % (0/49 Patienten)			
Anteil der Patienten mit Hautausschlag, makulapapulös				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 3,6 % (2/56 Patienten) Tag 183: 4,1 % (2/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen Hautsymptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 19,6 % (11/56 Patienten) Tag 183: 8,2 % (4/49 Patienten)	–	–	
Skelettmuskulär				
Anteil der Patienten mit Myalgie				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 7,1 % (4/56 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/49 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit anderen skelettmuskulären Symptomen				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	Vor Behandlung: 16,1 % (9/56 Patienten) Tag 183: 12,2 % (6/49 Patienten)	–	–	
a: Ein Patient wurde nur einmal in einer Kategorie gezählt, auch wenn er mehrere vorliegende Berichte für dieselbe Kategorie hatte. Patienten können in mehr als einem Organsystem bzw. einer Anzeichen- oder Symptomkategorie gezählt werden.				

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) wurden die extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von aHUS anhand des vom Patienten berichteten aHUS-Symptomfragebogens sowie der vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Anzeichen und Symptome erfasst (siehe Tabelle 4-194). Es ist für jedes Symptom der entsprechende Anteil an Patienten, bei denen zur Baseline und an Tag 183 das jeweilige Symptom vorlag, dargestellt. Eine entsprechende systematische Erfassung der aHUS-Symptome wurde in der Studie C10-004 (Eculizumab) nicht durchgeführt, sodass keine Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können und zudem für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt werden konnte.

Von den Patienten berichteter aHUS-Symptomfragebogen

Im Rahmen des vom Patienten berichteten aHUS-Symptomfragebogens wurde zur Baseline

bei 30,2 % der Patienten (16/53 Patienten) eine Gelbfärbung der Augen dokumentiert. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) berichtete kein Patient (0,0 %, 0/48 Patienten) mehr von einer Gelbfärbung der Augen. Zur Baseline berichteten 24,5 % der Patienten (13/53 Patienten) von Brustschmerzen. Im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab reduzierte sich der Anteil der Patienten mit Brustschmerzen deutlich, sodass an Tag 183 nur noch 2,1 % der Patienten (1/48 Patienten) von Brustschmerzen berichteten. Zur Baseline traten außerdem bei 64,2 % der Patienten (34/53 Patienten) Kopfschmerzen auf. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) lagen Kopfschmerzen nur noch bei 41,7 % der Patienten (20/48 Patienten) vor.

Von Kurzatmigkeit waren zur Baseline 52,8 % der Patienten (28/53 Patienten) betroffen. Im Verlauf der Ravulizumab-Behandlung reduzierte sich die Zahl der von Kurzatmigkeit betroffenen Patienten deutlich, sodass an Tag 183 nur noch 10,4 % der Patienten (5/48 Patienten) von Kurzatmigkeit berichteten. Ein Schwächegefühl lag zur Baseline bei 69,8 % der Patienten (37/53 Patienten) vor und an Tag 183 berichteten nur noch 25,0 % der Patienten (12/48 Patienten) von einem Schwächegefühl. Ebenso berichteten zur Baseline 73,6 % der Patienten (39/53 Patienten) von Fatigue, während an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab nur noch 39,6 % der Patienten (19/48 Patienten) angaben, unter Fatigue zu leiden.

37,7 % der Patienten (20/53 Patienten) berichteten zur Baseline von abdominellen Schmerzen. An Tag 183 berichteten nur noch 12,5 % der Patienten (6/48 Patienten) von abdominellen Schmerzen. Zur Baseline litten 60,4 % der Patienten (32/53 Patienten) unter Übelkeit/Erbrechen. An Tag 183 berichteten hingegen nur noch 8,3 % der Patienten (4/48 Patienten) von Übelkeit/Erbrechen. Von Diarrhoe berichteten zur Baseline 22,6 % der Patienten (12/53 Patienten). Im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich auch hier eine deutliche Reduktion der Zahl der betroffenen Patienten. So lag Diarrhoe laut Bericht der Patienten an Tag 183 nur noch bei 10,4 % der Patienten (5/48 Patienten) vor.

Leichte Blutergüsse/abdominelle Blutungen bzw. Schwellungen lagen zur Baseline bei 43,4 % der Patienten (23/53 Patienten) bzw. bei 60,4 % der Patienten (32/53 Patienten) vor. An Tag 183 berichtete schließlich kein Patient (0/48 Patienten) bzw. berichteten nur 8,3 % der Patienten (4/48 Patienten) von den genannten Symptomen. Eine ähnliche Verbesserung wurde hinsichtlich der von den Patienten berichteten Verwirrtheit beobachtet. Zur Baseline berichteten 20,8 % der Patienten (11/53 Patienten) von Verwirrtheit, während an Tag 183 nur noch 4,2 % der Patienten (2/48 Patienten) angaben, unter Verwirrtheit zu leiden. Von Reizbarkeit berichteten zur Baseline 32,1 % der Patienten (17/53 Patienten). Auch hier reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten im Behandlungsverlauf deutlich. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) hatte sich die Zahl der Patienten, die von Reizbarkeit berichteten, auf 6,3 % (3/48 Patienten) reduziert. Angst wurde zur Baseline von 45,3 % der Patienten (24/53 Patienten) berichtet. Bis Tag 183 reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten auf 16,7 % (8/48 Patienten).

Insgesamt berichtete im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline ein deutlich geringerer Anteil der in der Studie ALXN1210-aHUS-311 untersuchten

erwachsenen aHUS-Patienten von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen. Die deutliche Reduktion der Zahl, der von den Patienten berichteten, extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome blieb auch in der Extensionsperiode bestehen. Da keine Vergleichsdaten der Eculizumab-Studie C10-004 im Hinblick auf die vom Patienten berichteten, extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab hinsichtlich der Verbesserung von extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen nicht belegt.

Einschätzung extrarenaler Krankheitsanzeichen und Symptome durch den Prüfarzt

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome der erwachsenen aHUS-Patienten vor Studienbeginn bzw. an Tag 183 (Ende der initialen Evaluationsperiode) vom Prüfarzt dokumentiert. Vor der Behandlung mit Ravulizumab litten 60,7 % der Patienten (34/56 Patienten) an Hypertonie, während an Tag 183 nur noch bei 51,0 % der Patienten (25/49 Patienten) eine Hypertonie vorlag. Obwohl vor der Behandlung 14,3 % der Patienten (8/56 Patienten) Lethargie zeigten, reduzierte sich die Zahl der betroffenen Patienten bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) auf 4,1 % (2/49 Patienten). Vor der Behandlung wurden zudem bei 30,4 % der Patienten (17/56 Patienten) Kopfschmerzen dokumentiert. An Tag 183 zeigten nur noch 8,2 % der Patienten (4/49 Patienten) Kopfschmerzen.

Vor der Behandlung mit Ravulizumab wurde außerdem pulmonale Dyspnoe (Kurzatmigkeit) bei 23,2 % der Patienten (13/56 Patienten) dokumentiert. An Tag 183 wurde pulmonale Dyspnoe nur noch bei 4,1 % der Patienten (2/49 Patienten) festgestellt. In der Extensionsperiode trat pulmonale Dyspnoe schließlich bei keinem Patienten mehr auf. Vor der Ravulizumab-Behandlung litten außerdem 37,5 % der Patienten (21/56 Patienten) an Übelkeit und 33,9 % der Patienten (19/56 Patienten) an Erbrechen, wobei sich die Anzahl der von Übelkeit bzw. Erbrechen betroffenen Patienten an Tag 183 auf 4,1 % (2/49 Patienten) bzw. 2,0 % (1/49 Patienten) reduzierte. Zum Ende der Extensionsperiode litt kein Patient mehr an Erbrechen.

Insgesamt reduzierte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab auch die Anzahl erwachsener aHUS-Patienten mit extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptomen gemäß Einschätzung des Prüfarztes deutlich. Da auch hier keine Vergleichsdaten der Eculizumab-Studie C10-004 im Hinblick auf die vom Prüfarzt eingeschätzten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome von aHUS vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Sicherheit

Tabelle 4-195: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE)				Zusatznutzen nicht belegt
UE (deskriptiver Vergleich)	58 (100,0)	818	41 (100,0)	
UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)				
Zusammenhang	20 (34,5)	58	17 (41,5)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	13 (31,7)	
Möglicherweise	–	–	4 (9,8)	
Kein Zusammenhang	58 (100,0)	760	24 (58,5)	
Schweregrad der UE (deskriptiver Vergleich)				
Mild	–	–	6 (14,6)	
Moderat	–	–	18 (43,9)	
Schwer	–	–	17 (41,5)	
Grad 1	54 (93,1)	454	–	
Grad 2	46 (79,3)	223	–	
Grad 3	31 (53,4)	116	–	
Grad 4	14 (24,1)	22	–	
Grad 5	3 (5,2)	3	–	
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)				
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	3 (5,2)	3	1 (2,4)	
Zusammenhang	–	–	1 (2,4)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	0 (0,0)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten (deskriptiver Vergleich)				
UE, die während der Studienmedikament-Infusion auftraten	4 (6,9)	–	–	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Meningokokken-UE (deskriptiver Vergleich)				Zusatznutzen nicht belegt
Meningokokken UE	0 (0,0)	–	2 (4,9)	
Zusammenhang	–	–	2 (4,9)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	1 (2,4)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	
UE, die zum Tod führten (deskriptiver Vergleich)				
UE, die zum Tod führten	3 (5,2)	3	0 (0,0)	
Im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (deskriptiver Vergleich)				
Anzahl Todesfälle	4/58 Patienten (6,9 %)		0/41 Patienten (0,0 %)	
Im Verlauf der Studien verstorbene Patienten (indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen)				
Anzahl Todesfälle	3/36 Patienten (8,3 %)		0/36 Patienten (0,0 %)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
SUE (deskriptiver Vergleich)	30 (51,7)	71	19 (46,3)	
SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (deskriptiver Vergleich)				
Zusammenhang	2 (3,4)	–	7 (17,1)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	6 (14,6)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	28 (48,3)	–	12 (29,3)	
Schweregrad der SUE (deskriptiver Vergleich)				
Mild	–	–	2 (4,9)	
Moderat	–	–	4 (9,8)	
Schwer	–	–	13 (31,7)	
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (deskriptiver Vergleich)				
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	3 (5,2)	3	1 (2,4)	
Zusammenhang	–	–	1 (2,4)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Population, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Wahrscheinlich	–	–	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	
Meningokokken-SUE (deskriptiver Vergleich)				
Meningokokken SUE	–	–	2 (4,9)	
Zusammenhang	–	–	2 (4,9)	
Definitiv	–	–	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	–	–	1 (2,4)	
Möglicherweise	–	–	1 (2,4)	
Kein Zusammenhang	–	–	0 (0,0)	
Immunogenität (deskriptiver Vergleich)				Zusatznutzen nicht belegt
ADA- bzw. HAHA-positive Patienten [a]	Baseline: 31,6 % (18/57 Patienten) Tag 71: 3,8 % (2/52 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/47 Patienten)		Jemals im Studienverlauf: 5 % (2/41 Patienten)	

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand.

E = Anzahl an Ereignissen.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

a: In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden ADA (anti-drug antibodies) und in der Studie C10-004 HAHA (human anti-human antibodies) untersucht, welche aber beide entsprechend gegen den Wirkstoff Ravulizumab bzw. Eculizumab gerichtete Antikörper bestimmen.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab wurde in den Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst (siehe Tabelle 4-195). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Im deskriptiven Vergleich beider Studien berichteten alle Patienten bis zum Ende der Studien (initialen Evaluationsperiode und Extensionsperiode) von mindestens einem UE. Dabei

wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 34,5 % der Patienten (20/58 Patienten) UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert und in der Studie C10-004 waren bei 41,5 % der Patienten (17/41 Patienten) UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetreten. Dabei traten in der Eculizumab-Studie bei den meisten Patienten UE mit einem wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation (32 %, 13/41 Patienten) und bei keinem Patienten ein UE mit definitivem Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. In der Ravulizumab-Studie wurde keine Differenzierung der Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs eines UE mit der Studienmedikation vorgenommen. In der Ravulizumab-Studie war die Mehrheit der UE von Schweregrad 1 (454/818 Ereignisse, 55,5 %) oder 2 (223/818 Ereignisse, 27,3 %). UE vom Schweregrad 3 oder 4 traten bei 53 % (31/58 Patienten, 116/818 Ereignisse 14,2 %) bzw. bei 24 % der Patienten (14/58 Patienten, 22/818 Ereignisse, 2,7 %) auf. Am seltensten waren UE vom Schweregrad 5, die bei 5 % der Patienten (3/58 Patienten, 3/818 Ereignisse, 0,4 %) dokumentiert wurden. In der Studie C10-004 traten bei 41,5 % der Patienten (17/41 Patienten) schwere UE auf, bei 44 % (18/41 Patienten) bzw. 15 % der Patienten (6/41 Patienten) traten moderate bzw. milde UE auf.

In beiden Studien wurden bei ca. der Hälfte der Patienten (ALXN1210-aHUS-311: 52 %, 30/58 Patienten; C10-004: 46 %, 19/41 Patienten) schwerwiegende UE (SUE) dokumentiert. Dabei wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 bei 3 % der Patienten (2/58 Patienten) SUE vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. In der Studie C10-004 wurden bei 15 % der Patienten (6/41 Patienten) SUE als wahrscheinlich sowie bei 2 % der Patienten (1/41 Patienten) als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. In der Ravulizumab-Studie waren die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUE eine Escherichia-Pyelonephritis und eine Immunthrombozytopenie, wobei letztere zum Abbruch der Behandlung und der Studie führte. Zwei weitere Patienten brachen die Studie aufgrund von SUE ab, wovon ein Patient eine autoimmune hämolytische Anämie entwickelte, die mit Plasmaaustausch behandelt werden musste, was wiederum gegen die Vorgaben im Studienprotokoll verstieß. Bei dem zweiten Patienten trat eine intrakranielle Blutung auf, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

In der Studie C10-004 brach ein Patient die Studie aufgrund einer Meningokokken-Meningitis vorzeitig ab, welche als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes SUE bewertet wurde. Insgesamt traten in der Studie C10-004 bei 5 % der Patienten (2/41 Patienten) Meningokokken-Infektionen auf. Beide Infektionen wurden erfolgreich mit adäquater Antibiotika-Therapie behandelt. Beide Patienten waren vor der ersten Eculizumab Dosis gegen N. meningitidis geimpft worden. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden keine Meningokokken-UE berichtet.

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden vier Todesfälle berichtet. Ein Todesfall war aufgrund eines SUE, einer zerebralen arteriellen Thrombose, eingetreten, die bereits vor Behandlungsbeginn bestand. Die anderen 3 Patienten verstarben in Folge von SUE, die als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt eingestuft wurden: zwei Patienten erlitten einen septischen Schock und ein Patient eine intrakranielle Blutung. Somit

stand keiner dieser Todesfälle in Verbindung mit der Ravulizumab-Behandlung. Alle vier Patienten waren bereits vor Eintritt in die Studie schwerstkrank. Drei der vier in Studie ALXN1210-aHUS-311 verstorbenen Patienten waren zu Studienbeginn über 70 Jahre alt und befanden sich in einem multimorbiden und medizinisch sehr kritischen Zustand mit notwendiger Behandlung auf der Intensivstation. Sie verstarben innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Studie. Zwei dieser Patienten wurden bereits bei Studieneintritt mechanisch beatmet. Zudem verstarb eine 46-jährige Frau mit einer medizinischen Vorgeschichte von chronischer Nierenfunktionseinschränkung sowie schwerem akuten Nierenversagen, welche während der Studie zweimal wöchentlich dialysiert wurde. Diese Patientin entwickelte an Tag 92 eine intrakranielle Blutung in deren Folge die medizinische Versorgung der Patientin nach einer erfolglosen Operation eingestellt wurde. Innerhalb der initialen Evaluationsperiode der Studie C10-004 verstarben keine Patienten. In der Nachbeobachtungsperiode (Follow-up-Periode) dieser Studie wurden jedoch Todesfälle gemeldet, die nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen und hauptsächlich auf Begleiterkrankungen oder -zustände der schweren aHUS Erkrankung zurückgeführt wurden.

Somit sind die Gesamtraten der im Verlauf der Studien ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 aufgetretenen UE und SUE numerisch vergleichbar. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im Hinblick auf die Gesamtraten der UE und SUE. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-196: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse **Bevorzugte Bezeichnung**	**ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)**		**C10-004 (Safety Set, N = 41)**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene**
	n (%)	**E**	**n (%)**	
Unerwünschte Ereignisse (UE)				Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (67,2)	111	27 (65,9)	
Diarrhoe	18 (31,0)	24	14 (34,1)	
Erbrechen	15 (25,9)	18	6 (14,6)	
Übelkeit	13 (22,4)	16	5 (12,2)	
Obstipation	8 (13,8)	10	3 (7,3)	
Abdominelle Schmerzen	7 (12,1)	10	4 (9,8)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (58,6)	98	30 (73,2)	
Harnwegsinfektion	10 (17,2)	21	7 (17,1)	

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Set, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Nasopharyngitis	8 (13,8)	12	8 (19,5)	Zusatznutzen nicht belegt
Bronchitis	1 (1,7)	1	5 (12,2)	
Erkrankungen des Nervensystems	34 (58,6)	69	22 (53,7)	
Kopfschmerzen	21 (36,2)	28	15 (36,6)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (53,4)	61	25 (61,0)	
Fieber (Pyrexie)	10 (17,2)	11	7 (17,1)	
Peripheres Ödem	9 (15,5)	13	9 (22,0)	
Fatigue	7 (12,1)	8	3 (7,3)	
Asthenie	3 (5,2)	3	6 (14,6)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (50,0)	49	17 (41,5)	
Husten	10 (17,2)	10	7 (17,1)	
Dyspnoe (Luftnot)	10 (17,2)	13	5 (12,2)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (44,8)	63	20 (48,8)	
Hypokaliämie	9 (15,5)	18	4 (9,8)	
Hyperphosphatämie	1 (1,7)	3	5 (12,2)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	25 (43,1)	38	19 (46,3)	
Haarausfall	6 (10,3)	6	5 (12,2)	
Trockene Haut	6 (10,3)	6	–	
Gefäßerkrankungen	23 (39,7)	38	17 (41,5)	
Hypertonie	13 (22,4)	20	6 (14,6)	
Hypotonie	4 (6,9)	5	7 (17,1)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (37,9)	50	19 (46,3)	
Arthralgie	10 (17,2)	12	8 (19,5)	
Rückenschmerzen	6 (10,3)	6	3 (7,3)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (32,8)	40	14 (34,1)	

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Set, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Anämie	8 (13,8)	8	7 (17,1)	Zusatznutzen nicht belegt
Leukopenie	1 (1,7)	1	5 (12,2)	
Psychiatrische Erkrankungen	14 (24,1)	27	12 (29,3)	
Angst	8 (13,8)	8	4 (9,8)	
Insomnie	4 (6,9)	4	5 (12,2)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (36,2)	29	19 (46,3)	
Proteinurie	1 (1,7)	1	5 (12,2)	
Niereninsuffizienz	1 (1,7)	1	7 (17,1)	

ALXN1210-aHUS-311: UE wurden nach MedDRA Version 21.0 kodiert.
C10-004: UE wurden nach MedDRA Version 15.1 kodiert.
E = Anzahl an Ereignissen.

In Tabelle 4-196 sind UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der beiden Studien auftraten. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 war das am häufigsten berichtete UE Kopfschmerzen (36 %, 21/58 Patienten). Andere UE, die bei mehr als 20 % der Patienten und damit ebenfalls häufig dokumentiert wurden, waren Diarrhoe (31 %, 18/58 Patienten), Erbrechen (26 %, 15/58 Patienten) sowie Übelkeit und Hypertonie (jeweils 22 %, 13/58 Patienten). In der Studie C10-004 berichteten die meisten Patienten von Kopfschmerzen (37 %, 15/41 Patienten), Diarrhoe (34 %, 14/41 Patienten), peripherem Ödem (22 %, 9/41 Patienten) sowie Nasopharyngitis und Arthralgie (jeweils 20 %, 8/41 Patienten).

Zusammenfassend traten in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und in der Eculizumab-Studie C10-004 UE ähnlicher SOC und PT auf, sodass beide Komplementinhibitoren ein vergleichbares Sicherheitsprofil aufweisen. Somit ergibt sich auch auf Ebene der SOC und PT kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Tabelle 4-197: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten während der Gesamtdauer in mindestens einer der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	ALXN1210-aHUS-311 (Safety Set, N = 58)		C10-004 (Safety Set, N = 41)	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	n (%)	E	n (%)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (19,0)	18	8 (19,5)	Zusatznutzen nicht belegt
Pneumonie	3 (5,2)	3	1 (2,4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (12,1)	9	7 (17,1)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (6,9)	5	3 (7,3)	
Erkrankungen des Nervensystems	4 (6,9)	4	4 (9,8)	
Gefäßerkrankungen	6 (10,3)	11	3 (7,3)	
Hypertonie	2 (5,2)	5	1 (2,4)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,3)	6	2 (4,9)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (6,9)	7	3 (7,3)	

ALXN1210-aHUS-311: UE und SUE wurden nach MedDRA Version 21.0 kodiert.
C10-004: UE und SUE wurden nach MedDRA Version 15.1 kodiert.
E = Anzahl an Ereignissen.

In Tabelle 4-197 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die in mindestens einer der beiden Studien ALXN1210-aHUS-311 oder C10-004 bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. In beiden Studien traten ähnlich viele SUE auf. SUE in Form von Infektionen und parasitären Erkrankungen (z. B. Pneumonie) wurden in der Studie ALXN1210-aHUS-311 mit 19,0 % der Patienten (11/58 Patienten) und in der Studie C10-004 mit 19,5 % der Patienten (8/41 Patienten) am häufigsten dokumentiert. Zudem traten Erkrankungen der Nieren und Harnwege in beiden Studien bei 12,1 % (7/58 Patienten) bzw. 17,1 % der Patienten (7/41 Patienten) und Erkrankungen des Nervensystems in beiden Studien bei 6,9 % (4/58 Patienten) bzw. 9,8 % der Patienten (4/58 Patienten) auf. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden in der Ravulizumab-Studie bei 6,9 % der Patienten (4/58 Patienten) und in der Eculizumab-Studie bei 7,3 % der Patienten (3/41 Patienten) dokumentiert. Gefäßerkrankungen, wie z. B. Hypertonie, traten in den beiden Studien bei

10,3 % (6/58 Patienten) bzw. bei 7,3 % der Patienten (3/41 Patienten) auf. In Studie ALXN1210-aHUS-311 zeigten 10,3 % der Patienten (6/58 Patienten) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und 6,9 % der Patienten (4/58 Patienten) Erkrankungen der Atemwege, des Brutraums und Mediastinums. In Studie C10-004 kam es bei 7,3 % der Patienten (3/41 Patienten) zu Erkrankungen der Atemwege, des Brutraums und Mediastinums.

Die meisten in der Studie ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) aufgetretenen SUE konnten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgreich behandelt werden. Ein Patient (1,7 %) erlitt Krampfanfälle, die im Studienverlauf nicht erfolgreich behandelbar waren, 3 Patienten erlitten SUE, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgreich behandelt wurden (Nierenversagen, Hypertonie und Immunthrombozytopenie), und bei 3 Patienten traten SUE mit Folgeschäden auf (lakunärer Infarkt, maligne Hypertonie und Glaskörperblutung). Die im Verlauf der Studie C10-004 (Eculizumab) aufgetretenen SUE konnten alle erfolgreich behandelt werden.

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und in der Eculizumab-Studie C10-004 traten somit auch nur wenige SUE auf, die zudem vergleichbaren SOC und PT zuzuordnen waren, sodass auch in Bezug auf das Auftreten von SUE für beide Komplementinhibitoren ein gutes und vergleichbares Sicherheitsprofil besteht. Somit ergibt sich auch im Hinblick auf das Auftreten von SUE auf Ebene der SOC und PT kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gesamtschau unerwünschter Ereignisse

In der Zusammenschau der Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse weisen Ravulizumab und Eculizumab ein vergleichbares, gutes Sicherheitsprofil auf. Um eine unvollständige Darstellung der Sicherheitsprofile beider Wirkstoffe aufgrund des Eins-zu-Eins-Matchings zu vermeiden, wurde für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit kein indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt. Insgesamt ergibt sich für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunogenität

In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurden zur Baseline 32 % der Patienten (18/57 Patienten) positiv auf ADA getestet (siehe Tabelle 4-195). Die ADA-Titer waren bei allen zur Baseline positiven Proben niedrig und die positiven Baseline-Ergebnisse hatten bei diesen Patienten keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ravulizumab. An Tag 71 zeigten nur noch zwei Patienten ADA-Positivität und an Tag 183 (Ende der initialen Evaluationsperiode) wurde für keinen Patienten (0,0 %, 0/47 Patienten) eine ADA-positive Serumprobe dokumentiert. Im Verlauf der Eculizumab-Studie C10-004 wurden 5 % der Patienten (2/41 Patienten) jemals positiv auf HAHA getestet. Diese beiden Patienten hatten positive HAHA-Ergebnisse im Screening-Test innerhalb der Nachbeobachtungsphase

(Follow-up-Periode) nach der letzten Eculizumab-Dosis, wobei ein Patient im Bestätigungstest jedoch als negativ eingestuft wurde. Insgesamt lag damit in der Studie C10-004 lediglich bei einem Patienten ein bestätigtes positives HAHA-Ergebnis vor, das in der Follow-up-Periode nach Beendigung der Eculizumab-Behandlung auftrat. Somit ist auch im Hinblick auf die Immunogenität des Wirkstoffes Ravulizumab ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht belegt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der pädiatrischen Studien ALXN1210-aHUS-312 (Ravulizumab) und C10-003 (Eculizumab) sowie der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (Eculizumab) mit erwachsenen aHUS-Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. In allen Studien wurden die Patienten gemäß Produktinformation mit der Studienmedikation behandelt (1, 18). Die Patienten erhielten zudem alle von europäischen klinischen Experten sowie in der S2k-Leitlinie zur Behandlung des hämolytisch-urämischen Syndroms im Kindesalter empfohlenen und im deutschen Versorgungskontext angewandten supportiven Therapien (4, 6, 8, 21, 22). Damit entsprach die Behandlung der Patienten in den Studien dem in der deutschen Versorgungslandschaft etablierten Therapieregime.

In allen Studien war die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten mit einem Patientenanteil zwischen 47,6 % und 92,7 % weiß. In den Studien ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004 wurde zudem die Mehrzahl der Patienten in europäischen Studienzentren untersucht und behandelt (58,6 %, 63,6 % bzw. 80,5 %). Lediglich in der pädiatrischen Studie ALXN1210-aHUS-312 war der Anteil der in europäischen Zentren untersuchten Patienten geringer (Kohorte 1: 6/21 Patienten, 28,6 % bzw. Kohorte 2: 3/10 Patienten, 30,0 %).

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Basis gematchter Populationen auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich zu erhöhen, wurden für erwachsene aHUS-Patienten für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen Patienten mit Wohnsitz in Südkorea, Taiwan oder Japan aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab besonders relevant, da diese Analysen generelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung und insbesondere dem Management von aHUS zwischen westlichen Versorgungssystemen (Europa, Nordamerika) und Ostasien berücksichtigen. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den pädiatrischen Studien waren diese Sensitivitätsanalysen für die pädiatrischen aHUS-Patienten leider nicht möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bei aHUS handelt es sich um eine sehr seltene und schwerwiegende Erkrankung, welche potenziell lebensbedrohlich verläuft. Es besteht immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine individualisierte Therapie, die zudem die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt. Eine Therapie mit Ravulizumab erlaubt eine Reduktion der Anzahl der nötigen Infusionen um bis zu 75 % gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Das bedeutet, dass ein Patient unter Erhaltungstherapie statt

alle 2 Wochen bei einem Körpergewicht von unter 20 kg nur alle 4 Wochen und bei einem Körpergewicht ab 20 kg nur noch alle 8 Wochen eine Infusion erhält. Dabei ist die durch Ravulizumab gegebene zuverlässige und langanhaltende C5-Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher Bestandteil, um eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen und die Nierenfunktion bei aHUS-Patienten zu erhalten.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurden zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab die beiden einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 3-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 mit pädiatrischen (< 18 Jahren) bzw. erwachsenen (≥ 18 Jahre) aHUS-Patienten durchgeführt. Die Patientenpopulation der Studie ALXN1210-aHUS-312 bestand aus zwei Kohorten, in denen sowohl Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) als auch Patienten, welche zuvor mindestens 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden (Kohorte 2), untersucht wurden. Da auf Basis der vorliegenden klinischen Studien keine Aussagen über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab getroffen werden können, wurde im Nutzendossier sowohl ein deskriptiver als auch ein nicht adjustierter indirekter Vergleich auf Basis gematchter Populationen durchgeführt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab standen dafür die ebenfalls einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 2-Studien C10-003 (pädiatrische Patienten) und C10-004 (erwachsene Patienten) zur Verfügung.

Zwischen den Studien ALXN1210-aHUS-312 und C10-003 bzw. ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 besteht eine hohe Vergleichbarkeit hinsichtlich der hohen Studienqualität, des Studiendesigns, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschusskriterien und der erhobenen validen, patientenrelevanten Endpunkte. Da der Alexion Pharma Germany GmbH für alle vier Studien die individuellen Daten auf Patientenebene vorlagen, konnten die relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zur Baseline im Rahmen der nicht adjustierten indirekten Vergleiche mithilfe eines Propensity-Score-Matchings zwischen den entsprechenden Patientenpopulationen angeglichen werden. Dadurch wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- sowie auf Endpunktebene minimiert und so für die Nutzenbewertung die beste verfügbare Evidenz mit hoher Aussagekraft generiert.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische aHUS-Patienten

Im deskriptiven sowie im nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 (Ravulizumab) und C10-003 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils Komplementinhibitor-naive, pädiatrische Patienten untersucht wurden, erwiesen sich die beiden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline) sowie hinsichtlich der Nierenfunktion (Dialysepflicht, Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR) und Fatigue (Peds-FACIT-F) als hoch wirksam. Dabei erreichten die Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab numerisch deutlich schneller ein

vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Therapie mit Eculizumab (p = 0,091). Aufgrund der geringen Patientenzahlen erreichte dieser numerische Vorteil von Ravulizumab jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau von < 0,05. Anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls eine sehr gute Symptomkontrolle. Außerdem wiesen beide Wirkstoffe ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil auf.

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene aHUS-Patienten

Im deskriptiven sowie im nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der gematchten Populationen der Studien ALXN1210-aHUS-311 (Ravulizumab) und C10-004 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils erwachsene Patienten untersucht wurden, zeigte sich für beide Wirkstoffe eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten (Normalisierung der Thrombozytenzahl, Normalisierung der LDH-Konzentration, Verbesserung der Serumkreatininkonzentration um ≥ 25 % relativ zur Baseline), die Nierenfunktion (Dialysepflicht, Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR), Fatigue (FACIT-Fatigue) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Es zeigte sich bei erwachsenen aHUS-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab außerdem anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten extrarenalen Krankheitsanzeichen und Symptome eine sehr gute Symptomkontrolle und auch in dieser Patientenpopulation waren beide Wirkstoffe vergleichbar gut verträglich und sicher.

Auch erwachsene Patienten erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter Eculizumab-Therapie. Dieser

numerische Vorteil von Ravulizumab war in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren statistisch signifikant (p = 0,011). Zudem zeigte sich Ravulizumab hinsichtlich des Anteils an Patienten, die an Tag 183 eine normale Nierenfunktion aufwiesen sowie hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen zur Baseline, bei denen unter der Behandlung eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt werden konnte, einer Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen. Außerdem konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung verhindert werden. Eine statistische Testung dieser Ergebnisse war aufgrund der durch die Seltenheit von aHUS bedingten geringen Patientenzahlen mit dem jeweiligen Einschränkungsgrad der Nierenfunktion nicht möglich. Darüber hinaus war bei der gematchten Gesamtpopulation der mit Ravulizumab behandelten Patienten an Tag 183 eine numerisch höhere eGFR sowie eine numerisch größere Verbesserung der eGFR relativ zur Baseline (p = 0,198 und p = 0,081) und damit der Nierenfunktion zu beobachten als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch diese numerischen Vorteile von Ravulizumab waren in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren statistisch signifikant (p = 0,031 und p = 0,012).

Zudem zeigten sich in der gematchten Gesamtpopulation (p = 0,035) sowie in den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren bzw. im Verlauf der Studien verstorbenen Patienten (p = 0,033 bzw. p = 0,018) hinsichtlich des EQ-5D VAS-Wertes zum Ende der initialen Evaluationsperiode statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Diese Effekte konnten in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren auch im Hinblick auf die Verbesserung des EQ-5D-Wertes relativ zur Baseline bestätigt werden (p = 0,033). Jedoch waren hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D VAS-Wertes keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festzustellen.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-198: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit atypischem hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit atypischem hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS)	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es handelt sich bei aHUS um eine sehr seltene Erkrankung, sodass zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab aufgrund der damit einhergehenden begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern lediglich einarmige, offene klinische Studien zur Verfügung standen. Aufgrund des einarmigen Designs der Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab waren ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab sowie ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von RCT nicht möglich. Aus diesem Grund wurde jeweils ein nicht adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) mit den Eculizumab-Studien C10-004 und C10-003 durchgeführt. Zur Durchführung dieser indirekten Vergleiche standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studien als auch der Eculizumab-Studien zur Verfügung, sodass alle relevanten Parameter direkt, d.h. ohne zusätzliche Approximation, geschätzt werden konnten.

Die Studien ALXN1210-aHUS-312, ALXN1210-aHUS-311, C10-004 und C10-003 besitzen alle eine hohe Studienqualität. Es besteht zwischen den entsprechenden Studien zudem eine

hohe Vergleichbarkeit des Studiendesigns sowie der in den Studien untersuchten Therapieregime. Zudem wurden ausschließlich valide und zwischen den Studien übereinstimmende Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab herangezogen. Die Patienten der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1), ALXN1210-aHUS-311, C10-003 und C10-004 waren zu Studienbeginn alle Komplementinhibitor-naiv, wobei auch alle anderen relevanten Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme eines Patienten in die vier genannten Studien übereinstimmend festgelegt wurden. Um eine Verzerrung der Ergebnisse eines indirekten Vergleichs aufgrund von Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Charakteristika zur Baseline zu minimieren, wurde die Propensity-Score-Methode zum Matching der Populationen angewendet. Nach Anwendung des Propensity-Score-Matching-Verfahrens zeigten die Populationen der in den Studien untersuchten Patienten bezüglich demografischer Charakteristika und aHUS-typischer krankheitsbezogener Charakteristika, wie zum Beispiel Nierentransplantationsstatus vor Studienbeginn oder Dialysepflicht, zur Baseline nahezu keine statistisch signifikanten Unterschiede und waren somit im Rahmen des indirekten Vergleichs auf Basis gematchter Populationen vergleichbar.

Aufgrund der hohen Vergleichbarkeit der Studien ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) und C10-003 bzw. ALXN1210-aHUS-311 und C10-004 im Hinblick auf die Patientenpopulationen, das Therapieregime, das Studiendesign und patientenrelevante Endpunkte sind die ausgewählten Studien aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils für einen indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich geeignet.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Wie oben beschrieben, wurden die Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab aufgrund der Seltenheit der Erkrankung aHUS als einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudien konzipiert und durchgeführt. RCT oder nicht randomisierte vergleichende Studien lagen nicht vor. Daher waren ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab sowie ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht möglich. Aus diesem Grund wurde jeweils ein nicht adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-

Studien ALXN1210-aHUS-311 bzw. ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1) mit den Eculizumab-Studien C10-004 bzw. C10-003 mit einer Angleichung der demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientenpopulationen mittels Propensity Score Matching durchgeführt und im Nutzendossier als weitere Untersuchungen dargestellt.

Um eine vollumfängliche Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten, wurden außerdem im Rahmen eines deskriptiven Vergleichs die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 sowie der Eculizumab-Studien C10-004 und C10-003 beschrieben. Diese Darstellung enthält auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-aHUS-312, für die keine Vergleichsdaten vorliegen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

2. 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.
3. Almutary H, Bonner A, Douglas C. Which Patients with Chronic Kidney Disease have the Greatest Symptom Burden? A Comparative Study of Advanced CKD Stage and Dialysis Modality. Journal of Renal Care. 2016(1755-6686 (Electronic)).
4. 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.
5. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361(17):1676-87.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. AWMF Online. 2016.
7. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1750-1172 (Electronic)):60.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. Clin Exp Nephrol. 2016;20(4):536-43.
12. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020;35(1):25-40.
13. Shen YM. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. Thromb J. 2016;14(Suppl 1):19.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
15. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014;371(7):654-66.
16. 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.
17. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. Semin Nephrol. 2013;33(6):479-92.
18. European Medicines Agency. Soliris® EPAR Produktinformation, Stand: 01.07.2020.
19. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Single arm study of ALXN1210 in complement inhibitor treatment-naive adult and adolescent patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). Clinical Study Report (Initial Analysis). 2019.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. Haller H. Thrombotische Mikroangiopathie und Niere. Der Nephrologe. 2019;14(2):100-7.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. The University of Texas - Health Science Center at Houston. Search Filters for Various Databases: Ovid Medline 2019 [Available from: http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters.
28. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
29. Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, et al. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1189-211.
30. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(2):300-17.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab. 20.09.2018.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab. 20.09.2018.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 642, Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 27.06.2018.
34. Jokiranta TS, Viklicky O, Al Shorafa S, Coppo R, Gasteyger C, Macia M, et al. Differential diagnosis of thrombotic microangiopathy in nephrology. BMC Nephrol. 2017;18(1):324.
35. 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.

36. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol 2012(1543-0790 (Print)).
37. Hagemann O. Laborlexikon (Normwerte für Thrombozyten und LDH), Stand: Januar 2020, ISSN 1860-966X, [Available from: www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/l/LDH_Gesamt.htm, www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/b/Blutbild_klein.htm.
38. 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.
39. 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.
40. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. AJR Am J Roentgenol. 2007;189(3):687-92.
41. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute Renal Failure After Coronary Intervention: Incidence, Risk Factors, and Relationship to Mortality. The American Journal of Medicine. 1997;103(5):368-75.
42. Morcos SK, Thomsen HS, European Society of Urogenital R. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. Abdom Imaging. 2003;28(2):187-90.
43. Kamath N, Iyengar A, George N, Luyckx VA. Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children. Kidney Int Rep. 2019;4(10):1472-7.
44. Behnisch R, Kirchner M, Anarat A, Bacchetta J, Shroff R, Bilginer Y, et al. Determinants of Statural Growth in European Children With Chronic Kidney Disease: Findings From the Cardiovascular Comorbidity in Children With Chronic Kidney Disease (4C) Study. Front Pediatr. 2019;7:278.
45. Licht C, Ardissino 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.
46. 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/].
47. Gerogianni S, Babatsikou F, Gerogianni G, Grapsa E, Vasilopoulos G, Zyga S, et al. Concerns of patients on dialysis: A research study. Health Science Journal. 2014;8(4):423-37.
48. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Kurokawa K, Mapes DL, Akizawa T, et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int. 2003;64(5):1903-10.
49. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Quality of life in patients on chronic dialysis: Self-assessment 3 months after the start of treatment. American Journal of Kidney Diseases. 1997;29(4):584-92.
50. Makkar V, Kumar M, Mahajan R, Khaira NS. Comparison of Outcomes and Quality of Life between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in Indian ESRD Population. J Clin Diagn Res. 2015;9(3):OC28-31.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. 2016.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan. 16.06.2016.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 379, Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30.03.2016.
54. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2):137-47.
55. Kribben A, Lütkes P, Tamm D, Wanninger R, Schmidt A, Tabeling M, et al. Kodierleitfaden, Nephrologie, Version 2017. 2017.
56. Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney Int. 2005;68(6):2801-8.
57. Rocco MV, Gassman JJ, Wang SR, Kaplan RM. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis. 1997;29(6):888-96.
58. National Institute of Digestive and Kidney Diseases, National Kidney Disease Education Program. Estimating Glomerular Filtration Rate 2020 [Available from: https://www.niddk.nih.gov/health-information/communication-programs/nkdep/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate/estimating.
59. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;145(4):247-54.
60. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012;81(5):442-8.
61. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. Kidney Int. 2012;81(5):477-85.
62. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, Prescott G, Black C. Intermediate and Long-term Outcomes of Survivors of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2017;69(1):18-28.
63. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. Am J Nephrol. 2012;35(4):349-55.
64. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal Insufficiency and Subsequent Death Resulting from Cardiovascular Disease in the United States. Journal of the American Society of Nephrology. 2002;13(3):745.
65. Go AS, Chertow Gm Fau - Fan D, Fan D Fau - McCulloch CE, McCulloch Ce Fau - Hsu C-y, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004(1533-4406 (Electronic)).
66. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(8):3182-6.
67. Mujais SK, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, et al. Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(8):1293-301.
68. Beto JA, Ramirez WE, Bansal VK. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. J Acad Nutr Diet. 2014;114(7):1077-87.

69. Escape Trial Group, Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med. 2009;361(17):1639-50.
70. Pagels AA, Soderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. Health Qual Life Outcomes. 2012;10(1477-7525 (Electronic)):71.
71. Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, Leiba A, Tzur D, Afek A, et al. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease. N Engl J Med. 2018;378(5):428-38.
72. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. BMC Nephrol. 2014;15:184.
73. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? Pediatr Nephrol. 2011;26(4):509-22.
74. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(12):2172-9.
75. Schaefer F. Endocrine and Growth Disorders in Chronic Kidney Disease. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009.
76. Silverstein DM. Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. Front Pediatr. 2018;6:205.
77. Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J, Turzer M, Mehls O, Schaefer F. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. Pediatr Nephrol. 2005;20(9):1288-94.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belatacept. 2016.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 330, Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 13.10.2015.
80. Cella D, Schalet BD, Kallen MA, Lai JS, Cook KF, Rutsohn J, et al. PROsetta Stone® Analysis Report, Volume 3. 2016.
81. Lai JS, Cella D, Kupst MJ, Holm S, Kelly ME, Bode RK, et al. Measuring fatigue for children with cancer: development and validation of the pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (pedsFACIT-F). J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(7):471-9.
82. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. Journal of Pain and Symptom Management. 1997;13(2):63-74.
83. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.
84. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(11-12):1328-36.
85. Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:60.

86. Choi SW, Podrabsky T, McKinney N, Schalet BD, Cook KF, Cella D. PROsetta Stone® Analysis Report, PROMIS Fatigue and FACIT-Fatigue.
87. Cella D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) Scale: Summary of development and validation. . FACITorg; Elmhurst, IL. 2013.
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.
89. Macdonald JH, Fearn L, Jibani M, Marcora SM. Exertional fatigue in patients with CKD. Am J Kidney Dis. 2012;60(6):930-9.
90. Ju A, Unruh ML, Davison SN, Dapueto J, Dew MA, Fluck R, et al. Patient-Reported Outcome Measures for Fatigue in Patients on Hemodialysis: A Systematic Review. Am J Kidney Dis. 2018;71(3):327-43.
91. Wang SY, Zang XY, Liu JD, Gao M, Cheng M, Zhao Y. Psychometric properties of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) in Chinese patients receiving maintenance dialysis. J Pain Symptom Manage. 2015;49(1):135-43.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Siltuximab. 2014.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. 2014.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sebelipase alfa. 2016.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sebelipase alfa. 2016.

100. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology. 2005;32(5):811-9.
101. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. Journal of Pain and Symptom Management. 2002;24(6):547-61.
102. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res. 2002;11(3):207-21.
103. Pouchot J, Kherani RB, Brant R, Lacaille D, Lehman AJ, Ensworth S, et al. Determination of the minimal clinically important difference for seven fatigue measures in rheumatoid arthritis. J Clin Epidemiol. 2008;61(7):705-13.
104. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-312 Protocol and Amendments. 2018.
105. Haas CS, Nitschke M, Menne J, Guthoff M, Gäckler A, Bruck H, et al. Charakterisierung von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS) in Deutschland. Der Nephrologe. 2019.
106. Fidan K, Goknar N, Gulhan B, Melek E, Yildirim ZY, Baskin E, et al. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2018;33(8):1395-403.
107. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2018;34(8):1337-48.
108. 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.
109. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
110. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-43.
111. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
112. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia. 2013;19(5):736-43.
113. Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, et al. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):525-32.
114. Bingham CO, Weinblatt M, Han C, Gathany TA, Kim L, Lo KH, et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life in rheumatoid arthritis: 24-week results of the phase III GO-FURTHER trial. J Rheumatol. 2014;41(6):1067-76.
115. Joyce VR, Barnett PG, Bayoumi AM, Griffin SC, Kyriakides TC, Yu W, et al. Health-related quality of life in a randomized trial of antiretroviral therapy for advanced HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(1):27-36.
116. Hong JY, Lee SA, Kim SY, Chung KS, Moon SW, Kim EY, et al. Factors associated with quality of life measured by EQ-5D in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Qual Life Res. 2014;23(10):2735-41.

117. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 17.10.2019.
118. 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 Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 17.10.2019.
119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 790, Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 11.07.2019.
120. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin. 6.12.2018.
121. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin. 6.12.2018.
122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 663, Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 13.09.2018.
123. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 22.03.2019.
124. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Patisiran. 02.01.2019.
125. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 22.03.2019.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 20.10.2016.
127. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 20.10.2016.
128. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dacomitinib. 17.10.2019.
129. 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 Dacomitinib. 17.10.2019.
130. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 19.09.2019.
131. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 19.09.2019.
132. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2018.
133. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011;305(14):1460-8.
134. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1947-55.
135. 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.
136. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. JAMA. 2001;286(7):821-30.
137. MacLehose, Reeves, Harvey, Sheldon, Russell, Black. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. Health Technology Assessment. 2000;4(34).
138. Moroz V, Wilson JS, Kearns P, Wheatley K. Comparison of anticipated and actual control group outcomes in randomised trials in paediatric oncology provides evidence that historically controlled studies are biased in favour of the novel treatment. Trials. 2014;15:481.
139. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika. 1983;70(1):41-55.
140. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. Pharm Stat. 2011;10(2):150-61.
141. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (NCT03131219) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131219.
142. ClinicalTrials.gov. Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-naïve Adult and Adolescent Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (NCT02949128) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949128.
143. ClinicalTrials.gov. An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Plasma Therapy-Resistant Atypical Hemolytic Uremic

Syndrome (aHUS) (NCT00844545) 2015 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844545.
144. ClinicalTrials.gov. An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adolescent Patients With Plasma Therapy-Resistant Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (NCT00844844) 2015 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844844.
145. ClinicalTrials.gov. An Open-label, Multi-center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Plasma Therapy-sensitive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS) (NCT00838513) 2015 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838513.
146. ClinicalTrials.gov. An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial Of Eculizumab in Adolescent Patients With Plasma Therapy-Sensitive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS) (NCT00844428) 2015 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844428.
147. ClinicalTrials.gov. A Retrospective, Observational, Non-interventional Trial to Assess Eculizumab Treatment Effect in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (NCT01770951) 2013 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01770951.
148. ClinicalTrials.gov. An Open-Label, Multi-Center Clinical Trial of Eculizumab in Pediatric Patients With Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (NCT01193348) 2015 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193348.
149. ClinicalTrials.gov. An Open-label, Multi-center Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic-uremic Syndrome (NCT01194973) 2017 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194973.
150. ClinicalTrials.gov. An Observational, Multi-Center, Multi-National, Long Term Follow-Up Study of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients Treated With Eculizumab in a Prior Clinical Study (NCT01522170) 2017 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522170.
151. ClinicalTrials.gov. A Research Study to Describe the Safety and Efficacy of Eculizumab in Japanese Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). An Assessment of Two Case Studies (NCT01755429) 2012 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01755429.
152. ClinicalTrials.gov. The Safety and Efficacy of Eculizumab in Japanese Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (NCT01757431) 2017 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757431.
153. ClinicalTrials.gov. Evidence - Evaluation of Potential Predictors of Disease Progression in Patients With aHUS, Including Genetics, Biomarkers and Treatment (NCT02614898) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614898.
154. ClinicalTrials.gov. An Observational, Non-Interventional, Multi-Center, Multi-National Study of Patients With Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS Registry) (NCT01522183) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522183.
155. ClinicalTrials.gov. Eculizumab Use in the Postpartum Period for the Treatment of Pregnancy Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series (NCT03574506) 2018 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574506.

156. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2020.
157. 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.
158. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. Blood. 2015;125(21):3253-62.
159. EU Clinical Trials Register. Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-Naïve Adult and Adolescent Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (2016-002027-29) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002027-29/GB.
160. ICTRP Search Portal. Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-Naïve Adult and Adolescent Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (EUCTR2016-002027-29-GB) 2019 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002027-29-GB.
161. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (2016-002499-29) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002499-29/GB.
162. ICTRP Search Portal. A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (EUCTR2016-002499-29-GB) 2018 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002499-29-GB.
163. ICTRP Search Portal. A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) (NCT03131219) 2020 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131219.
164. EU Clinical Trials Register. AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER CLINICAL TRIAL OF ECULIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME (2010-020326-18) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020326-18/results.
165. ICTRP Search Portal. Adult patients testing eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome for safety and efficacy (ACTRN12611000498998) 2020 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000498998.
166. ICTRP Search Portal. An Open-label, Multi-center Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic-uremic Syndrome (NCT01194973) 2017 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194973.
167. ICTRP Search Portal. AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER CLINICAL TRIAL OF ECULIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH aTYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME (EUCTR2010-020326-18-GB) 2014 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020326-18-GB.
168. EU Clinical Trials Register. AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER CLINICAL TRIAL OF ECULIZUMAB IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ATYPICAL HEMOLYTICUREMIC SYNDROME (aHUS) (2010-020310-28) 2020 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020310-28/results.

169. ICTRP Search Portal. An Open-Label, Multi-Center Clinical Trial of Eculizumab in Pediatric Patients With Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (NCT01193348) 2017 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193348.
170. ICTRP Search Portal. Paediatric patients testing eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome for safety and efficacy (ACTRN12611000461998) 2020 [Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000461998.
171. 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.
172. 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.
173. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311 Protocol and Amendments. 2018.
174. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003 Protocol and Amendments. 2011.
175. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004 Protocol and Amendments. 2011.
176. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Subgruppenanalysen Nierenfunktion nach Geschlecht, Alter, CKD und Region. 2020.
177. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Subgruppenanalysen vollständiges TMA-Ansprechen nach Geschlecht, Alter, CKD und Region. 2020.
178. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Subgruppenanalysen FACIT-Fatigue nach Geschlecht, Alter, CKD und Region. 2020.
179. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Subgruppenanalysen aHUS-Symptomfragebogen nach Geschlecht, Alter, CKD und Region. 2020.
180. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Subgruppenanalysen EQ-5D VAS nach Geschlecht, Alter, CKD und Region. 2020.
181. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Subgruppenanalysen unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht, Alter, CKD und Region. 2020.
182. Alexion Pharmaceuticals Inc. Technical report of propensity score analysis of eculizumab and ravulizumab for Germany. 2020 15.6.2020.
183. Haas M. An updated Banff schema for diagnosis of antibody-mediated rejection in renal allografts. Curr Opin Organ Transplant. 2014;19(3):315-22.
184. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003: Post-hoc-Analyse vollständiges TMA-Ansprechen. 2020.
185. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004: Post-hoc-Analyse vollständiges TMA-Ansprechen. 2020.
186. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003: Post-hoc-Analyse Dialysepflicht. 2020.
187. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004: Post-hoc-Analyse Dialysepflicht. 2020.
188. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-312: Post-hoc-Analyse Peds-FACIT-F, Responderanalyse mit 4,7 Punkten. 2020.
189. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003: Post-hoc-Analyse Peds-FACIT-F, Responderanalyse mit 4,7 Punkten. 2020.
190. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004: Post-hoc-Analyse FACIT-Fatigue, Responderanalyse mit 3 Punkten. 2020.
191. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311: Post-hoc-Analyse aHUS-Symptomfragebogen. 2019.
192. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-312 (Kohorte 1 und Kohorte 2): Post-hoc-Analyse aHUS-Symptomfragebogen. 2020.

193. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-312: Post-hoc-Analyse extrarenale Krankheitsanzeichen und Symptome. 2020.
194. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311 und C10-004: Post-hoc-Analysen EQ-5D VAS, Responderanalyse mit 10 Punkten. 2020.
195. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004: Post-hoc-Analyse EQ-5D VAS. 2020.
196. Gorovits B, Clements-Egan A, Birchler M, Liang M, Myler H, Peng K, et al. Pre-existing Antibody: Biotherapeutic Modality-Based Review. AAPS J. 2016;18(2):311-20.
197. Xue L, Clements-Egan A, Amaravadi L, Birchler M, Gorovits B, Liang M, et al. Recommendations for the Assessment and Management of Pre-existing Drug-Reactive Antibodies During Biotherapeutic Development. AAPS J. 2017;19(6):1576-86.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	08.05.2020
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemolytic-Uremic Syndrome] explode all trees	35
2	(h?emolyt* and ur?emi* and syndrom*):ti,ab,kw	154
3	(atypic* and h?emolyt* and ur?emi* and syndrom*):ti,ab,kw	29
4	(h?emorrhag* and ur?emi* and syndrom*):ti,ab,kw	14
5	(gasser* and syndrom*):ti,ab,kw	14
6	(Atypical and HUS):ti,ab,kw	24
7	(aHUS):ti,ab,kw	28
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	186
9	(Ravulizumab):ti,ab,kw	19
10	(Ultomiris):ti,ab,kw	0
11	((ALXN-1210 or ALXN1210 or ALXN-1810 or ALXN1810)):ti,ab,kw	21
12	#9 or #10 or #11	27
13	#8 and #12	2

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	08.05.2020
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Hemolytic-Uremic Syndrome")	5726
S2	all(h$1emolyt* and ur$1emic* and syndrome*)	8667
S3	all(atypic* and h$1emolyt* and ur$1emi* and syndrome*)	1693
S4	all(h$1emorrhag* and ur$1emi* and syndrome*)	1144
S5	all(gasser* and syndrome*)	355
S6	all(Atypical and HUS)	590
S7	ti,ab(aHUS)	825
S8	S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	9217
S9	all(Ravulizumab)	22

S10	all(Ultomiris)	2
S11	all(ALXN p/1 1210 or ALXN1210 or ALXN p/1 1810 or ALXN1810)	8
S12	rn("1803171-55-2")	0
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9	23
S14	S8 AND 13	5
S15	S14 and la(English OR German)	5
S16	dtype(randomized controlled trial)	505704
S17	all(randomized)	885668
S18	all(placebo*)	231237
S19	S18 OR S17 OR S16	955085
S20	S15 AND S19	2
S21	S15 NOT S20	3
S22	S21 AND ((MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")) or (ti,ab(human$1)))	2
S23	S21 NOT ((MESH.EXACT.EXPLODE("Animals")) or (ti,ab(animal$1 or non-human$1 or nonhuman$1)))	2
S24	S22 OR S23	3

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	08.05.2020
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("hemolytic uremic syndrome")	11827
S2	all(h$1emolyt* and ur$1emic* and syndrome*)	13622
S3	all(atypic* and h$1emolyt* and ur$1emi* and syndrome*)	2887
S4	all(h$1emorrhag* and ur$1emi* and syndrome*)	2131
S5	all(gasser* and syndrome*)	554
S6	all(Atypical and HUS)	1195
S7	ti,ab(aHUS)	1875
S8	S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1 OR S1	14888
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("ravulizumab")	68
S10	all(Ravulizumab)	70
S11	all(Ultomiris)	11
S12	all(ALXN p/1 1210 or ALXN1210 or ALXN p/1 1810 or ALXN1810)	37
S13	rn(1803171-55-2)	66
S14	S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9	77

S15	S8 AND S14	21
S16	S15 and la(English OR German)	21
S17	ti,ab(random*)	1539430
S18	all(placebo*)	463986
S19	ti,ab(double p/1 blind*)	213839
S20	S19 OR S18 OR S17	1807013
S21	S16 AND S20	4
S22	S16 NOT S21	17
S23	S22 AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("human")) or (ti,ab(human$1)))	16
S24	S22 NOT ((EMB.EXACT.EXPLODE("animal")) or (ti,ab(animal$1 or non-human$1 or nonhuman$1)))	1
S25	S23 OR S24	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	08.05.2020
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemolytic-Uremic Syndrome] explode all trees	35
2	(h?emolyt* and ur?emi* and syndrom*):ti,ab,kw	154
3	(atypic* and h?emolyt* and ur?emi* and syndrom*):ti,ab,kw	29
4	(h?emorrhag* and ur?emi* and syndrom*):ti,ab,kw	14
5	(gasser* and syndrom*):ti,ab,kw	14
6	(Atypical and HUS):ti,ab,kw	24
7	(aHUS):ti,ab,kw	28
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	186
9	(Eculizumab):ti,ab,kw	205
10	(Soliris):ti,ab,kw	26
11	(Alexion):ti,ab,kw	20
12	#9 or #10 or 1#1	217
13	#8 and #12	29

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	08.05.2020
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) Filter für Clinical Trials nach UTHealth School of Public Health

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Hemolytic-Uremic Syndrome")	5726
S2	all(h$1emolyt* and ur$1emic* and syndrome*)	8667
S3	all(atypic* and h$1emolyt* and ur$1emi* and syndrome*)	1693
S4	all(h$1emorrhag* and ur$1emi* and syndrome*)	1144
S5	all(gasser* and syndrome*)	355
S6	all(Atypical and HUS)	590
S7	ti,ab(aHUS)	825
S8	S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1 OR S1	9217
S9	all(Eculizumab)	1730
S10	all(Soliris)	44
S11	all(Alexion)	662
S12	all(5G1.1 or 5G1 p/1 1 or 5G11)	14
S13	all(H5G1.1 or H5G1 p/1 1 or H5G11)	6
S14	S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9	2320
S15	S8 AND S14	765
S16	S15 and la(English OR German)	713
S17	dtype(randomized controlled trial)	505707
S18	all(randomized)	885669
S19	all(placebo*)	231237
S20	S19 OR S18 OR S17	955086
S21	S16 AND S20	25
S22	S16 NOT S21	688
S23	S22 AND ((MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")) or (ti,ab(human$1)))	522
S24	S22 NOT ((MESH.EXACT.EXPLODE("Animals")) or (ti,ab(animal$1 or non-human$1 or nonhuman$1)))	176
S25	S23 OR S24	688
S26	DTYPE(clinical trial)	595731
S27	DTYPE("clinical trial, phase i")	20246

S28	MESH.EXACT.EXPLODE("double-blind method")	157498
S29	MESH.EXACT.EXPLODE(" clinical trials as topic")	340015
S30	MESH.EXACT.EXPLODE("clinical trials, phase i as topic")	5273
S31	MESH.EXACT.EXPLODE("clinical trials, phase ii as topic")	7671
S32	MESH.EXACT.EXPLODE("clinical trials, phase iii as topic")	9330
S33	MESH.EXACT.EXPLODE("clinical trials, phase iv as topic")	297
S34	MESH.EXACT.EXPLODE("controlled clinical trials as topic")	140921
S35	MESH.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trials as topic")	135660
S36	all((randomi*ed NEAR7 trial*) or (controlled NEAR3 trial*) or (clinical NEAR2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)))	262036
S37	all("4 arm" or "four arm")	1174
S38	S37 OR S36 OR S35 OR S34 OR S33 OR S32 OR S31 OR S30 OR S29 OR S28 OR S27 OR S26	993395
S39	S25 AND S38	19
S40	all(trial$1 or stud$3*)	14966582*
S41	S40 OR S37 OR S36 OR S35 OR S34 OR S33 OR S32 OR S31 OR S30 OR S29 OR S28 OR S27 OR S26	14976272*
S42	S25 AND S41	467

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	08.05.2020
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) Filter für Clinical Trials nach UTHealth School of Public Health

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("hemolytic uremic syndrome")	11827
S2	all(h$1emolyt* and ur$1emic* and syndrome*)	13622
S3	all(atypic* and h$1emolyt* and ur$1emi* and syndrome*)	2887
S4	all(h$1emorrhag* and ur$1emi* and syndrome*)	2131
S5	all(gasser* and syndrome*)	554
S6	all(Atypical and HUS)	1195
S7	ti,ab(aHUS)	1875
S8	S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	14888
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("eculizumab")	5063
S10	all(Eculizumab)	5202
S11	all(Soliris)	534
S12	all(Alexion)	1938

S13	all(5G1.1 or 5G1 p/1 1 or 5G11)	22
S14	all(H5G1.1 or H5G1 p/1 1 or H5G11)	10
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9	6443
S16	S8 AND S15	1946
S17	S16 and la(English OR German)	1882
S18	ti,ab(random*)	1539430
S19	all(placebo*)	463986
S20	ti,ab(double p/1 blind*)	213839
S21	S20 OR S19 OR S18	1807013
S22	S17 AND S21	65
S23	S17 NOT S22	1817
S24	S23 AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("human")) or (ti,ab(human$1)))	1763
S25	S23 NOT ((EMB.EXACT.EXPLODE("animal")) or (ti,ab(animal$1 or non-human$1 or nonhuman$1)))	49
S26	S25 OR S24	1810
S27	EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial")	1681484
S28	EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial (topic)")	365077
S29	EMB.EXACT.EXPLODE("double blind procedure")	178178
S30	EMB.EXACT.EXPLODE("phase 1 clinical trial" OR "phase 1 clinical trial (topic)")	79274
S31	EMB.EXACT.EXPLODE("phase 2 clinical trial" OR "phase 2 clinical trial (topic)")	121299
S32	EMB.EXACT.EXPLODE("phase 3 clinical trial" OR "phase 3 clinical trial (topic)")	86380
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("phase 4 clinical trial" OR "phase 4 clinical trial (topic)")	5846
S34	EMB.EXACT.EXPLODE("controlled clinical trial" OR "controlled clinical trial (topic)")	1031658
S35	EMB.EXACT.EXPLODE("early termination of clinical trial")	294
S36	EMB.EXACT.EXPLODE("multicenter study" OR "multicenter study (topic)")	295813
S37	all((randomi*ed NEAR7 trial*) or (controlled NEAR3 trial*) or (clinical NEAR2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)))	353324
S38	all("4 arm" or "four arm")	1775
S39	S38 OR S37 OR S36 OR S35 OR S34 OR S33 OR S32 OR S31 OR S30 OR S29 OR S28 OR S27	2097923*
S40	S26 AND S39	324
S41	all(trial$1 or stud$3*)	20429826*
S42	S41 OR S38 OR S37 OR S36 OR S35 OR S34 OR S33 OR S32 OR S31 OR S30 OR S29 OR S28 OR S27	20441898*
S43	S26 AND S42	930

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien erfolgte im Rahmen der Suche nach weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab wurde die in Anhang 4-A1 dargestellte Suchstrategie verwendet. Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurden mithilfe der in Anhang 4-A2 dargestellten Suchstrategie identifiziert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.05.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(Ravulizumab OR ALXN1210 OR Ultomiris) AND ((atypical AND hemolytic AND uremic AND syndrome) OR (atypical AND haemolytic AND uraemic AND syndrome) OR aHUS OR atypical HUS) [OTHER TERMS]
Treffer	3

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.05.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(Eculizumab OR Soliris) AND ((atypical AND hemolytic AND uremic AND syndrome) OR (atypical AND haemolytic AND uraemic AND syndrome) OR aHUS OR atypical HUS) [OTHER TERMS]
Treffer	18

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Basic Search (Home & Search)
Suchstrategie	(Ravulizumab OR ALXN1210 OR Ultomiris) AND ((atypical AND hemolytic AND uremic AND syndrome) OR (atypical AND haemolytic AND uraemic AND syndrome) OR aHUS OR atypical HUS) [ALL FIELDS]
Treffer	2

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Basic Search (Home & Search)
Suchstrategie	(Eculizumab OR Soliris) AND ((atypical AND hemolytic AND uremic AND syndrome) OR (atypical AND haemolytic AND uraemic AND syndrome) OR aHUS OR atypical HUS) [ALL FIELDS]
Treffer	12

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Ravulizumab AND atypical hemolytic uremic syndrome OR Ravulizumab AND atypical haemolytic uraemic syndrome OR Ravulizumab AND aHUS OR Ravulizumab AND atypical HUS OR ALXN1210 AND atypical hemolytic uremic syndrome OR ALXN1210 AND atypical haemolytic uraemic syndrome OR ALXN1210 AND aHUS OR ALXN1210 AND atypical HUS OR Ultomiris AND atypical hemolytic uremic syndrome OR Ultomiris AND atypical haemolytic uraemic syndrome OR Ultomiris AND aHUS OR Ultomiris AND atypical HUS [ALL FIELDS]
Treffer	16 Einträge für 3 Studien

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Eculizumab AND atypical hemolytic uremic syndrome OR Eculizumab AND atypical haemolytic uraemic syndrome OR Eculizumab AND aHUS OR Eculizumab AND atypical HUS OR Soliris AND atypical hemolytic uremic syndrome OR Soliris AND atypical haemolytic uraemic syndrome OR Soliris AND aHUS OR Soliris AND atypical HUS [ALL FIELDS]
Treffer	74 Einträge für 25 Studien

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Ravulizumab [Search Term] Ultomiris [Search Term] ALXN1210 [Search Term]
Treffer	0

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Eculizumab [Search Term], Soliris [Product name] Soliris [Product name] Eculizumab [Active substance name] L04AA25 [ATC code]
Treffer	0

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Recherche für Fachkreise; keine Einschränkungen
Suchstrategie	Ravulizumab ODER Ultomiris ODER ALXN1210 [Textfelder]
Treffer	0

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	25.05.2020
Eingabeoberfläche	Recherche für Fachkreise; keine Einschränkungen
Suchstrategie	Eculizumab ODER Soliris [Textfelder]
Treffer	1

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab identifiziert.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab		
Nicht zutreffend.		
Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab		
1	Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, Bedrosian CL, and Faas SJ. 2015. "Eculizumab reduces biomarker levels related to thrombotic microangiopathy in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: correlation to renal function improvement". *Nephrology dialysis transplantation*. 30:iii166-iii167.	A8: Konferenzbeitrag
2	Delmas Y, Vande Walle, J , Ardissino G, Wang J, Kincaid J, and Haller H. 2015. "Normalisation of renal function following early initiation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: pooled analysis of prospective clinical trials". *Nephrology dialysis transplantation*. 30:iii26-iii27.	A8: Konferenzbeitrag
3	Ubago Perez, R , Castillo Muñoz, M A, Galván Banqueri, M , Abdel-Kader L, Vega Coca, M D, Romero Tabares, A , Beltrán Calvo, C , Molina López, and T . 2014. "Efficacy of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma treatment". *European Journal of Hospital Pharmacy* 21:A99.	A8: Konferenzbeitrag
4	Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, and Haller H. 2017. "Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment". *Journal of nephrology* 30(1):127-134.	A1: Die Publikation enthält eine gepoolte Analyse, in der die Patienten der Studien C08-002 und C08-003 eingeschlossen waren. Diese Patienten sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
		Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien erfolgte gemeinsam mit der Suche nach weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab		
1	Cataland Spero, Ariceta Gema, Chen Peter, Dixon Bradley, Garlo Katherine, Greenbaum Laurence, Rondeau Eric, Scully Marie, and Ortiz Stephan. 2019. "Discordance between free C5 and CH50 complement assays in measuring complement C5 inhibition in patients with aHUS treated with ravulizumab". Blood 134.	A8: Konferenzbeitrag
2	Wühl E, Adams B, Cheong H I, Constantinescu A, Denker A, Dixon B, Han K H, Hataya H, Kapur G, Kim S H, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum L A, and Ariceta G. 2020. "The long-acting complement inhibitor ravulizumab in children with atypical hemolytic uremic syndrome (interim analysis)". Nieren- und Hochdruckkrankheiten 40(3):112.	A8: Konferenzbeitrag
Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab		
3	Alachkar Nada, Bagnasco Serena M, and Montgomery Robert A. 2012. "Eculizumab for the treatment of two recurrences of atypical hemolytic uremic syndrome in a kidney allograft". *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 25(8):e93-5.	A5: Fallstudie
4	Al-Akash Samhar I, Goodship Timothy H.J, Smith Richard J.H, Legendre Christophe M, Licht Christoph, Muus Petra, Bedrosian Camille L, Frémeaux-Bacchi Veronique, and Loirat Chantal. 2012. "Eculizumab is an effective treatment for atypical hemolytic uremic syndrome in patients with or without identified genetic complement mutations or complement factor H auto-antibodies". *Blood* 120(21):.	A8: Konferenzbeitrag
5	Alexander Walter, and Legendre Christophe. 2011. "Eculizumab (soliris) in atypical hemolytic uremic syndrome refractory to plasma therapy: Analysis from a phase 2 trial". *P and T* 36(1):48-49.	A8: Konferenzbeitrag
6	Bedrosian C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Greenbaum L, Zimmerhaekl L, and Legendre C. 2011. "Eculizumab is effective in patients resistant to plasma exchange/infusion with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS)". *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9:651-652.	A8: Konferenzbeitrag

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
7	Cañigral Carolina, Moscardó Federico, Castro Cristina, Pajares Azucena, Lancharro Aima, Solves Pilar, de la Rubia , Javier , Carpio Nelly, and Sanz Miguel A. 2014. "Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome". *Annals of hematology* 93(8):1421-2.	A5: Fallstudie
8	Cataland Spero R, Feldkamp Thorsten, Bedrosian Camille L, Kincaid John, and Minetti Enrico E. 2014. "Eculizumab is an effective treatment for atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric and adult patients with or without identified genetic complement mutations or complement factor h autoantibodies". *Blood* 124(21):.	A8: Konferenzbeitrag
9	Cavero Teresa, Rabasco Cristina, López Antía, Román Elena, Ávila Ana, Sevillano Ángel, Huerta Ana, Rojas-Rivera Jorge, Fuentes Carolina, Blasco Miquel, Jarque Ana, García Alba, Mendizabal Santiago, Gavela Eva, Macía Manuel, Quintana Luis F, María Romera, Ana , Borrego Josefa, Arjona Emi, Espinosa Mario, Portolés José, Gracia-Iguacel Carolina, González-Parra Emilio, Aljama Pedro, Morales Enrique, Cao Mercedes, Rodríguez de Córdoba, Santiago , and Praga Manuel. 2017. "Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome". *Nephrology, dialysis, and transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 32(3):466-474.	A5: Retrospektive Studie mit Datenextraktion aus Patientenakten
10	Cavero Teresa, Arjona Emilia, Soto Karina, Caravaca-Fontán Fernando, Rabasco Cristina, Bravo Luis, de la Cerda , Francisco , Martín Nadia, Blasco Miquel, Ávila Ana, Huerta Ana, Cabello Virginia, Jarque Ana, Alcázar Concepción, Fulladosa Xavier, Carbayo Javier, Anaya Sara, Cobelo Carmen, Ramos Natalia, Iglesias Elena, Baltar José, Martínez-Gallardo Rocío, Pérez Lourdes, Morales Enrique, González Roberto, Macía Manuel, Draibe Juliana, Pallardó Luis, Quintana Luis F, Espinosa Mario, Barros Xoana, Pereira Fernando, Cao Mercedes, Moreno Juan Antonio, Rodríguez de Córdoba, Santiago , and Praga Manuel. 2019. "Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome". *Kidney international* 96(4):995-1004.	A5: Retrospektive Studie mit Datenextraktion aus Patientenakten
11	Cofiell Roxanne, Kukreja Anjli, Bedard Krystin, Yan Yan, Mickle Angela, Ogawa Masayo, Bedrosian Camille L, and Faas Susan. 2013. "Biomarkers of complement and endothelial activation, inflammation, thrombosis and renal injury in patients (pts) with aHUS treated with eculizumab (ECU)". *Blood* 122(21):.	A8: Konferenzbeitrag
12	Cofiell Roxanne, Kukreja Anjli, Bedard Krystin, Yan Yan, Mickle Angela P, Ogawa Masayo, Bedrosian Camille L, and Faas Susan J. 2015. "Eculizumab reduces biomarker levels related to thrombotic microangiopathy in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: Correlation to renal function improvement". *Nephrology Dialysis Transplantation* 30:iii166-iii167.	A8: Konferenzbeitrag
13	Conkar Secil, Mir Sevgi, and Berdeli Afig. 2019. "Genetics and consequences of atypical hemolytic-uremic syndrome in Turkish children". *Iranian Journal of Kidney Diseases* 13(5):316-321.	A2: Andere Prüfintervention. In dieser Studie haben Patienten nur temporär und zu einem geringen Teil der gesamten Beobachtungsdauer Eculizumab erhalten.
14	Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I, Testa S, Tel F, Griffini S, Grovetti	A2: Die

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	E, Tedeschi S, Salardi S, Cresseri D, Messa P, and Ardissino G. 2014. "Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome". *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 12(9):1440-8.	Prüfintervention wurde individuell pro Patient bestimmt
15	David R, Hochberg-Klein S, and Amer R. 2013. "Resolution of ocular involvement with systemic eculizumab therapy in atypical hemolytic-uremic syndrome". *Eye (London, and England)* 27(8):997-8.	A5: Fallstudie
16	Davin J-C, Sheerin N, Legendre C, Greenbaum L, Furman R, Gaber A O, Bedrosian C L, and Loirat C. 2013. "Long-term improvements in outcomes with eculizumab in ahus patients with progressing TMA". *Acta Clinica Belgica* 68(4):318.	A8: Konferenzbeitrag
17	Delmas Yahsou, Loirat Chantal, Muus Petra, Legendre Christophe, Douglas Kenneth, Hourmant Maryvonne, Herthelius Maria, Trivelli Antonella, Goodship Timothy, Bedrosian Camille L, and Licht Christoph. 2014. "Time to improvements with eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome of long duration and chronic kidney disease: 3-year update". *Nephrology Dialysis Transplantation* 29:iii135-iii136.	A8: Konferenzbeitrag
18	Delmas Yahsou, Vande Walle, Johan , Ardissino Gianluigi, Wang Jimmy, Kincaid John, and Haller Herman. 2015. "Normalisation of renal function following early initiation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: Pooled analysis of prospective clinical trials". *Nephrology Dialysis Transplantation* 30:iii26-iii27.	A8: Konferenzbeitrag
19	Douglas K, Furman R, Babu S, and Bedrosian C L.C. 2013. "Hematologic outcomes at 2 years in eculizumab treated atypical hemolytic uremic syndrome patients with long disease duration and chronic kidney disease". *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 11:754-755.	A8: Konferenzbeitrag
20	Douglas K, Sheerin N, Legendre C, Greenbaum L, Furman R, Cohen D, Bedrosian C, and Loirat C. 2013. "Progressing thrombotic microangiopathy in atypical haemolytic uraemic syndrome patients: Long term improvements in outcomes with eculizumab". *Haematologica* 98:91-92.	A8: Konferenzbeitrag
21	Emirova Khadija, Tolstova Evgeniia, Orlova Olga, Pankratenko Tatiana, Muzurov Alexandr, Abaseeva Tatiana, and Makulova Anastasia. 2017. "Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome in children". *Pediatric Nephrology* 32(9):1667-1668.	A8: Konferenzbeitrag
22	Emirova Khadizha, Tolstova Evgeniya, Orlova Olga, Pankratenko Tatyana, Muzurov Alexandr, Abaseeva Tatyana, Makulova Anastasya, and Burov Alexandr. 2017. "Heart disorders in atypical hemolytic uremic syndrome in children". *Nephrology Dialysis Transplantation* 32:iii743.	A8: Konferenzbeitrag
23	Faas S J, Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle A, Ogawa M, and Bedrosian C L. 2014. "Reduction of biomarkers related to thrombotic microangiopathy in patients with AHUS treated with eculizumab". *Haematologica* 99:473-474.	A8: Konferenzbeitrag
24	Fakhouri Fadi, Hourmant Maryvonne, Cataland Spero R, Espinosa Mario, Gaber A Osama, Menne Jan, Minetti Enrico, Provot Francois, Rondeau Eric, Ruggenenti Piero, Weekers Laurent, Ogawa Masayo, Bedrosian Camille L, and Legendre Christophe. 2013. "Eculizumab (ECU) inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and improves renal	A8: Konferenzbeitrag

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	function in adult patients (Pts) with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)". *Blood* 122(21):.	
25	Fakhouri Fadi, Bedrosian Camille L, Ogawa Masayo, Kincaid John F, and Loirat Chantal. 2014. "Safety and efficacy of eculizumab in adult patients with aHUS, with or without baseline dialysis". *Nephrology Dialysis Transplantation* 29:iii166-iii167.	A8: Konferenzbeitrag
26	Furman R, Babu S, Douglas K, and Bedrosian C L.C. 2013. "Atypical hemolytic uremic syndrome patients with progressing thrombotic microangiopathy treated with ongoing eculizumab have favorable hematologic outcomes at 2 years". *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 11:755-756.	A8: Konferenzbeitrag
27	Gitiaux Cyril, Krug Pauline, Grevent David, Kossorotoff Manoelle, Poncet Sarah, Eisermann Monika, Oualha Mehdi, Boddaert Nathalie, Salomon Remi, and Desguerre Isabelle. 2013. "Brain magnetic resonance imaging pattern and outcome in children with haemolytic-uraemic syndrome and neurological impairment treated with eculizumab". *Developmental Medicine and Child Neurology* 55(8):758-765.	A1: In dieser Studie wurden nur Patienten mit Diarrhoe-assoziiertem HUS (D+HUS) eingeschlossen.
28	Goodship T H, Muus P, Legendre C M, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius B M, Trivelli A, Loirat C, Bedrosian C, and Licht C. 2011. "Eculizumab is an effective treatment for patients with atypical hemolytic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma therapy (PT)". *British Journal of Haematology* 153:24.	A8: Konferenzbeitrag
29	Goodship T H.J, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Loirat C, Bedrosian C, and Licht C. 2011. "Interim analysis of phase II efficacy and safety data for eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion". *Molecular Immunology* 48(14):1712.	A8: Konferenzbeitrag
30	Greenbaum Larry, Babu Sunil, Furman Richard R, Sheerin Neil, Cohen David, Gaber Osama, Eitner Frank, Delmas Yahsou, Loirat Chantal, Bedrosian Camille L, and Legendre Christophe. 2011. "Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI): Results of an extension study". *Blood* 118(21):.	A8: Konferenzbeitrag
31	Greenbaum Larry, Legendre Christophe M, Babu Sunil, Furman Richard R, Sheerin Neil, Cohen David, Eitner Frank, Delmas Yahsou, Bedrosian Camille L, and Loirat Chantal. 2012. "Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 2-year data". *Blood* 120(21):.	A8: Konferenzbeitrag
32	Greenbaum Larry, Fila Marc, Ardissino Gianluigi, Al-Akash Samhar, Evans Jonathan, Henning Paul, Lieberman Kenneth, Maringhini Silvio, Pape Lars, Rees Lesley, Kar Nicole, Walle Johan Vande, Ogawa Masayo, Bedrosian Camille L, and Licht Christoph. 2013. "Eculizumab (ECU) inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and improves renal function in pediatric patients (Pts) with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)". *Blood* 122(21):.	A8: Konferenzbeitrag
33	Greenbaum Laurence A, Fila Marc, Ardissino Gianluigi, Al-Akash Samhar I, Evans Jonathan H, Lieberman Kenneth, Maringhini Silvio, Pape Lars, ReesH Lesley, Van De Kar , Nicole C A. J, Vande Walle, Johan , Ogawa Masayo, Bedrosian Camille L, and Licht Christoph.	A8: Konferenzbeitrag

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	2014. "Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome: 1-year update". *Blood* 124(21):.	
34	Haller Hermann, Licht Christoph, Muus Petra, Legendre Christophe, Douglas Kenneth, Hourmant Maryvonne, Herthelius Maria, Trivelli Antonella, Goodship Timothy, Remuzzi Giuseppe, Bedrosian Camille, and Loirat Chantal. 2013. "Long-term efficacy of eculizumab in patients with atypical haemolyticuraemic syndrome with along disease duration and chronic kidney disease". *Nephrology Dialysis Transplantation* 28:i310.	A8: Konferenzbeitrag
35	Johnson Scott, Khursigara Gus, Yen Joseph, Wang Jimmy, Silliman Nancy, and Bedrosian Camille. 2014. "Eculizumab improves survival in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients". *Nephrology Dialysis Transplantation* 29:iii275.	A8: Konferenzbeitrag
36	Johnson S, Khursigara G, Yen J, Wang J, Silliman N, and Bedrosian C L. 2014. "Improved survival with ongoing eculizumab versus supportive care in patients with atypical hemolytic uremic syndrome". *Haematologica* 99:473.	A8: Konferenzbeitrag
37	Kherder-Elfekih R, Hajji M, Fatma L Ben, Jebali H, Mami I, Smaoui W, Krid M, Rais L, Beji S, Zouaghi K, and Sellami-Kallel M. 2018. "Atypical hemolytic uremic syndrome: A monocentric adult Tunisian study and review of literature". *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, and Saudi Arabia* 29(2):297-302.	A2: Kein Patient wurde mit Eculizumab behandelt. A5: Datensammlung basierend auf Patientenakten
38	Kincaid John, Cataland Spero, Walle Johan Vande, Delmas Yahsou, Ardissino Gianluigi, and Wang Jimmy. 2015. "Effect of early initiation of eculizumab in patients with ahus on renal outcomes: A pooled analysis". *Critical Care Medicine* 43(12):244.	A8: Konferenzbeitrag
39	Larrea Carlos Fernández-de, Cofan Frederic, Oppenheimer Federico, Campistol Josep Maria, Escolar Gines, and Lozano Miguel. 2010. "Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation". *Transplantation* 89(7):903-4.	A5: Fallstudie
40	Legendre Christophe, Cohen David, Feldkamp Thorsten, Fouque Denis, Furman Richard, Gaber A Osama, Greenbaum Larry, Goodship Timothy, Haller Hermann, Herthelius Maria, Hourmant Maryvonne, Licht Christoph, Sheerin Neil, Trivelli Antonelli, Bedrosian Camille, and Loirat Chantal. 2013. "Eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) patients with or without prior transplant". *Transplant International* 26:176.	A8: Konferenzbeitrag
41	Legendre Christophe, Babu Sunil, Cohen David, Delmas Yahsou, Furman Richard, Gaber Osama, Greenbaum Larry, Hourmant Maryvonne, Jungraithmayr Therese, Lebranchu Yvon, Riedl Magdalena, Sheerin Neil, Bedrosian Camille L, and Loirat Chantal. 2013. "Efficacy of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with or without a history of dialysis". *Nephrology Dialysis Transplantation* 28:i309.	A8: Konferenzbeitrag
42	Legendre C, Greenbaum L, Sheerin N, Cohen D, Gaber A, Eitner F, Delmas Y, Furman R, Feldkamp T, Fouque D, Bedrosian C, and Loirat C. 2013. "Eculizumab efficacy in AHUS pts with progressing TMA, with or without prior renal transplant". *American Journal of*	A8: Konferenzbeitrag

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Transplantation 13:278-279.	
43	Legendre C, Licht C, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Haller H, Moulin B, Bedrosian C, and Loirat C. 2013. "Eculizumab in ahus pts with long disease duration, with or without renal transplant". *American Journal of Transplantation* 13:278.	A8: Konferenzbeitrag
44	Legendre C M, Licht C, Muus P, Greenbaum L A, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen D J, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman R R, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin N S, Trivelli A, Zimmerhackl L B, Goodship T, and Loirat C. 2013. "Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome". The New England journal of medicine 368(23):2169-81.	A1: Die Publikation enthält eine Analyse der Patienten der Studien C08-002 und C08-003. Diese Patienten sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
45	Legendre Christophe, Campistol Josep, Feldkamp Thorsten, Remuzzi Giuseppe, Weekers Laurent, and Sheerin Neil. 2015. "Efficacy and safety of eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome (AHUS) patients with or without renal transplant". Transplant International 28:100.	A8: Konferenzbeitrag
46	Legendre C, Campistol J, Feldkamp T, Wang J, Remuzzi G, Weekers L, and Sheerin N. 2016. "Renal outcome with eculizumab in patients with ahus with native and transplanted kidneys: Pooled analysis of 100 patients". American Journal of Transplantation 16:344.	A8: Konferenzbeitrag
47	Legendre Christophe M, Campistol Josep M, Feldkamp Thorsten, Remuzzi Giuseppe, Kincaid John F, Lommelé Åsa, Wang Jimmy, Weekers Laurent E, and Sheerin Neil S. 2017. "Outcomes of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome with native and transplanted kidneys treated with eculizumab: a pooled post hoc analysis". Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 30(12):1275-1283.	A1: Die Publikation enthält eine gepoolte Analyse, in der die Patienten der Studien C08-002 und C08-003 eingeschlossen waren. Diese Patienten sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
48	Levi C, Fremeaux-Bacchi V, Zuber J, Devriese M, Rabant M, Snanoudj R, Scemla A, Amrouche L, Mejean A, Lamhaut L, Legendre C, and Sberro-Soussan R. 2017. "Long-term outcomes of 12 renal transplant recipients treated with eculizumab to prevent atypical hemolytic syndrome recurrence". Transplant International 30:5.	A8: Konferenzbeitrag
49	Levi Charlène, Frémeaux-Bacchi Véronique, Zuber Julien, Rabant	A1: In dieser Studie

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Marion, Devriese Magali, Snanoudj Renaud, Scemla Anne, Amrouche Lucile, Mejean Arnaud, Legendre Christophe, and Sberro-Soussan Rebecca. 2017. "Midterm Outcomes of 12 Renal Transplant Recipients Treated With Eculizumab to Prevent Atypical Hemolytic Syndrome Recurrence". Transplantation 101(12):2924-2930.	wurden hauptsächlich Patienten untersucht, welche sich außerhalb einer akuten aHUS-Erkrankung befanden und Eculizumab als Rückfallprophylaxe erhielten.
50	Licht Christoph, Muus Petra, Legendre Christophe, Douglas Kenneth W, Hourmant Maryvonne, Delmas Yahsou, Herthelius Maria, Trivelli Antonella, Goodship Timothy H. J, Bedrosian Camille L, and Loirat Chantal. 2011. "Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) previously receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI): Extension study results". Blood 118(21):.	A8: Konferenzbeitrag
51	Licht Christoph, Muus Petra, Legendre Christophe, Douglas Kenneth, Hourmant Maryvonne, Delmas Yahsou, Herthelius Maria, Trivelli Antonella, Goodship Timothy, Bedrosian Camille, and Loirat Chantal. 2011. "A phase II study of eculizumab in adolescent/adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion: Interim efficacy and safety analysis". Pediatric Nephrology 26(9):1660.	A8: Konferenzbeitrag
52	Licht Christoph, Muus Petra, Legendre Christophe M, Douglas Kenneth W, Hourmant Maryvonne, Delmas Yahsou, Herthelius Maria, Trivelli Antonella, Goodship Timothy H.J, Bedrosian Camille L, and Loirat Chantal. 2012. "Eculizumab (ECU) safety and efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): 2-year results". Blood 120(21):.	A8: Konferenzbeitrag
53	Licht Christoph, Muus Petra, Legendre Christophe, Delmas Yahsou, Herthelius Maria, Bedrosian Camille L, and Loirat Chantal. 2013. "Hematologic and renal improvements in atypical hemolytic uremic syndrome patients with long disease duration and chronic kidney disease in response to eculizumab". Pediatric Nephrology 28(8):1565-1566.	A8: Konferenzbeitrag
54	Licht Christoph, Muus Petra, Legendre Christophe, Delmas Yahsou, Herthelius Maria, Bedrosian Camille L, and Loirat Chantel. 2013. "Time to hematologic and renal improvements in atypical hemolytic uremic syndrome patients with long disease duration and Chronic Kidney Disease (CKD) treated with eculizumab". Blood 122(21):.	A8: Konferenzbeitrag
55	Licht Christoph, Greenbaum Larry A, Muus Petra, Babu Sunil, Bedrosian Camille L, Cohen David J, Delmas Yahsou, Douglas Kenneth, Furman Richard R, Gaber Osama A, Goodship Timothy, Herthelius Maria, Hourmant Maryvonne, Legendre Christophe M, Remuzzi Giuseppe, Sheerin Neil, Trivelli Antonella, and Loirat Chantal. 2015. "Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies". Kidney international 87(5):1061-73.	A1: Die Publikation enthält eine Analyse der Patienten der Studien C08-002 und C08-003. Diese Patienten sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
56	Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian C, and Loirat C. 2011. "A phase II study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion: Interim analysis". Journal of Thrombosis and Haemostasis 9:651.	A8: Konferenzbeitrag
57	Loirat Chantal, Babu Sunil, Furman Richard, Sheerin Neil, Cohen David, Gaber Osama, Eitner Frank, Delmas Yahsou, Greenbaum Larry, Bedrosian Camille L, Zimmerhackl Lothar Bernd, and Legendre Christophe. 2011. "Eculizumab in adolescents/adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma exchange/infusion: A phase II efficacy and safety study". Pediatric Nephrology 26(9):1660-1661.	A8: Konferenzbeitrag
58	Loirat C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, Eitner F, Delmas Y, Greenbaum L, Bedrosian C, Zimmerhackl L, and Legendre C. 2011. "Eculizumab efficacy and safety in patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma exchange/infusion". Haematologica 96:408.	A8: Konferenzbeitrag
59	Loirat C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius M, Trivelli A, Goodship T, Bedrosian C, and Licht C. 2011. "A phase ii study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome receiving chronic plasma exchange/infusion: Interim analysis". Haematologica 96:408.	A8: Konferenzbeitrag
60	Loirat Chantal, Legendre Christophe M, Ogawa Masayo, Bedrosian Camille L, Kincaid John F, and Fakhouri Fadi. 2014. "The safety and efficacy of eculizumab in adult ahus patients, with or without a history of renal transplant". Nephrology Dialysis Transplantation 29:iii27-iii28.	A8: Konferenzbeitrag
61	Loirat C, Legendre C, Ogawa M, Bedrosian C, Kincaid J, and Fakhouri F. 2014. "Safety and efficacy of eculizumab in adult Ahus patients, with or without renal transplant". Transplantation 98:531.	A8: Konferenzbeitrag
62	Marc Fila, Laure Adra Anne, Theresa Kwon, Veronique Baudouin, Michel Fischbach, Remi Salomon, Sophie Taque, Veronique Fremeaux Bacchi, Georges Deschenes, and Chantal Loirat. 2012. "Efficacy and safety of eculizumab in 10 children with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)". Pediatric Nephrology 27(9):1628-1629.	A8: Konferenzbeitrag
63	Minetti E, Legendre C, Hourmant M, Campistol J M, Espinosa M, Gaber A O, Menne J, Provot F, Rondeau E, Ruggenenti P, Ogawa M, Bedrosian C L, and Fakhouri F. 2014. "Inhibition of complement-mediated thrombotic microangiopathy with eculizumab improves hematological and renal outcomes in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome". Haematologica 99:537.	A8: Konferenzbeitrag
64	Minetti E E, Hourmant M, Campistol J, Cataland S, Espinosa M, Gaber A O, Menne J, Provot F, Rondeau E, Ruggenenti P, Weekers L, Ogawa M, Bedrosian C L, Legendre C M, and Fakhour F. 2015. "Eculizumab inhibits thrombotic micorangiopathy and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-year update". Haematologica 100:63-64.	A8: Konferenzbeitrag
65	Muus Petra, Licht Christoph, Goodship Tim H.J, Greenbaum Larry, Bedrosian Camille L, Loirat Chantal, and Legendre Christophe. 2011. "Eculizumab (ECU) significantly improves Health-Related Quality of Life (HRQoL) in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)". Blood 118(21):.	A8: Konferenzbeitrag

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
66	Muus P, Furman R, Douglas K, Babu S, Legendre C, Bedrosian C, and Loirat C. 2013. "Time to hematologic and renal improvements in AHUS patients with progressing thrombotic microangiopathy after commencement and during continuation of eculizumab for more than 2 years". Haematologica 98:688.	A8: Konferenzbeitrag
67	Muus Petra, Bedrosian Camille L, Furman Richard R, Legendre Christophe, and Loirat Chantel. 2013. "Time to hematologic and renal improvements in aHUS patients with progressing thrombotic microangiopathy treated with eculizumab over two years". Blood 122(21):.	A8: Konferenzbeitrag
68	Nürnberger Jens, Philipp Thomas, Witzke Oliver, Opazo Saez, Anabelle , Vester Udo, Baba Hideo Andreas, Kribben Andreas, Zimmerhackl Lothar Bernd, Janecke Andreas R, Nagel Mato, and Kirschfink Michael. 2009. "Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome". The New England journal of medicine 360(5):542-4.	A5: Fallstudie
69	Rees Lesley, Greenbaum Larry A, Fila Marc, Ardissino Gianluigi, Al-Akash Samhar, Evans Jonathan, Lieberman Kenneth, Maringhini Silvio, Pape Lars, Van De Kar , Nicole , Vande Walle, Johan , Ogawa Masayo, Bedrosian Camille L, and Licht Christoph. 2015. "A prospective study of paediatric patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) treated with eculizumab: 1-year update". Pediatric Nephrology 30(9):1564.	A8: Konferenzbeitrag
70	Saultz Jennifer N, Wu Haifeng M, and Cataland Spero. 2015. "Headache prevalence following recovery from TTP and aHUS". Annals of Hematology 94(9):1473-1476.	A1: In dieser Studie wurden nur Patienten untersucht, welche sich außerhalb einer akuten aHUS-Erkrankung befanden.
71	Schönermarck Ulf, Ries Wolfgang, Schröppel Bernd, Pape Lars, Burst Volker, Starck Michael, Mitzner Steffan, Dunaj-Kazmierowska Malgorzata, Mellmann Alexander, Budde Ulrich, Jeglitsch Michael, and Haas Christian. 2017. "Atypical HUS is more common than ttp and stechus: Results from the “cross-sectional evaluation of clinical symptoms and epidemiologic parameters in patients with TMA, differentiated by laboratory parameters” study (CESAR)". Nephrology Dialysis Transplantation 32:iii167-iii168.	A8: Konferenzbeitrag
72	Sheerin Neil, Legendre Christophe, Greenbaum Larry, Furman Richard, Cohen David, Gaber A Osama, Bedrosian Camille, and Loirat Chantal. 2013. "Long-term improvements in outcomes with eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome and progressing TMA". Nephrology Dialysis Transplantation 28:i310.	A8: Konferenzbeitrag
73	Sheerin Neil, Loirat Chantal, Greenbaum Larry, Furman Richard, Cohen David, Delmas Yahsou, Bedrosian Camille L, and Legendre Christophe. 2014. "Time to improvements in eculizumab treated patients with atypical haemolytic uraemic syndrome and progressing thrombotic microangiopathy: 3-year update". Nephrology Dialysis Transplantation 29:iii165-iii166.	A8: Konferenzbeitrag
74	Struijk G H, Bouts A H M, Rijkers G T, Kuin E A C, ten Berge, I J M, and Bemelman F J. 2013. "Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination". American journal of transplantation : official journal of the American Society of	A5: Fallstudie

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 13(3):819-20.	
75	Tolstova E, Emirova K, Orlova O, Pankratenko T, Muzurov A, Abaseeva T, and Burov A. 2016. "Cardiovascular complications of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in children". Pediatric Nephrology 31(10):1881.	A8: Konferenzbeitrag
76	Tseng Min-Hua, Lin Shih-Hua, Tsai Jeng-Daw Tsai, and Tsai I-Jung Tsai. 2017. "Genotypic and phenotypic analysis of pediatric atypical hemolytic uremic syndrome in Taiwan". Pediatric Nephrology 32(9):1679.	A8: Konferenzbeitrag
77	Van De Kar , Nicole , Greenbaum Larry A, Fila Marc, Tsimaratos Michel, Ardissino Gianluigi, Al-akash Samhar I, Henning Paul, Lieberman Kenneth V, Rees Lesley, Evans Jonathan, Maringhini Silvio, Van De Walle , Johan , Bedrosian Camille L, Ogawa Masayo, Pape Lars, and Licht Christoph. 2014. "Evaluation of eculizumab treatment of paediatric patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: A prospective clinical trial". Pediatric Nephrology 29(9):1670-1671.	A8: Konferenzbeitrag
78	Van De Walle , Johan , Bedrosian Camille L, Ogawa Masayo, Kincaid John F, and Greenbaum Larry A. 2014. "Eculizumab in paediatric patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: Safety and efficacy with or without baseline dialysis". Pediatric Nephrology 29(9):1667.	A8: Konferenzbeitrag
79	Walle Johan Vande, Greenbaum Larry A, Bedrosian Camille L, Ogawa Masayo, Kincaid John F, and Loirat Chantal. 2014. "Safety and efficacy of eculizumab in pediatric patients with aHUS, with or without baseline dialysis". Nephrology Dialysis Transplantation 29:iii164.	A8: Konferenzbeitrag
80	Walle J Vande, Johnson S, Harvey E, and Kincaid J. 2015. "Progression to end-stage renal disease is reduced with eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome". Critical Care 19:S116.	A8: Konferenzbeitrag
81	Walle J Vande, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid J, and Haller H. 2015. "Early initiation of eculizumab treatment in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome improves long-term outcomes: A pooled analysis of clinical trials". Critical Care 19:S116-S117.	A8: Konferenzbeitrag
82	Walle Johan Vande, Delmas Yahsou, Ardissino Gianluigi, Wang Jimmy, Kincaid John F, and Haller Herman. 2017. "Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment". Journal of nephrology 30(1):127-134.	A1: Die Publikation enthält eine gepoolte Analyse, in der die Patienten der Studien C08-002 und C08-003 eingeschlossen waren. Diese Patienten sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
83	Weekers L E, Campistol J M, Espinosa M, Gaber A O, Menne J, Minetti	A8: Konferenzbeitrag

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	E, Provot F, Rondeau E, Ogawa M, Bedrosian C L, and Hourmant M. 2014. "Eculizumab treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome: Results from the largest prospective clinical trial to date". Critical Care 18:S37.	
84	Weekers L E, Minetti E E, Fakhouri F, Hourmant M, Campistol J M, Cataland S R, Espinosa M, Gaber A O, Menne J, Provot F, Rondeau E, Ruggenenti P, Ogawa M, Bedrosian C L, and Legendre C M. 2015. "Eculizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome: Results from the largest prospective clinical trial to date in adults". Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine 70:S2.	A8: Konferenzbeitrag

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01522183 (M11-001)	An Observational, Non-Interventional, Multi-Center, Multi-National Study of Patients With Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS Registry) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522183	A5: Beobachtendes, nicht-interventionelles Register
2	NCT02574403 (RC15_0061)	Multicentric, Prospective Open-label Study Assessing an Algorithm-based Strategy of Eculizumab Discontinuation in Children and Adults With Atypical Hemolytic Uremic	A1: Diese Studie untersuchte die Durchführbarkeit und

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
		Syndrome (aHUS) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574403	Sicherheit des Absetzens der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.
3	NCT02614898 (ECU-aHUS-403)	Evidence - Evaluation of Potential Predictors of Disease Progression in Patients With aHUS, Including Genetics, Biomarkers and Treatment www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614898	A5: Beobachtungsstudie A2: Die Prüfintervention wurde nach Ermessen des Prüfarztes gestaltet.
4	NCT00838513 (C08-003A)	An Open-label, Multi-center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Plasma Therapy-sensitive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838513	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
5	NCT00844545 (C08-002A)	An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Plasma Therapy-Resistant Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844545	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
6	NCT00844844 (C08-002B)	An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adolescent Patients With Plasma Therapy-Resistant Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844844	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
7	NCT00844428 (C08-003B)	An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial Of Eculizumab in Adolescent Patients With Plasma Therapy-Sensitive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844428	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
8	NCT03518203 (2018-7119C)	Early Intervention With Eculizumab to Treat Thrombotic Microangiopathy/Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (TMA/aHUS)-Associated Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HCT) Recipients www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518203	A1: Anderes Anwendungs-gebiet

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
9	NCT01770951 (C09-001r)	A Retrospective, Observational, Non-Interventional Trial to Assess Eculizumab Treatment Effect in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01770951	A5: Retrospektive, beobachtende, nicht-interventionelle Studie
10	NCT03574506 (LS30885-1)	Eculizumab Use in the Postpartum Period for the Treatment of Pregnancy Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574506	A5: Fallstudie
11	NCT01757431 (C11-005J)	The Safety and Efficacy of Eculizumab in Japanese Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757431	A5: Fallstudie A6: Beobachtung nur über 12 Wochen
12	NCT01522170 (C11-003)	An Observational, Multi-Center, Multi-National, Long Term Follow-Up Study of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients Treated With Eculizumab in a Prior Clinical Study www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522170	A5: Beobachtungsstudie
13	NCT01755429 (C11-004J)	A Research Study to Describe the Safety and Efficacy of Eculizumab in Japanese Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). An Assessment of Two Case Studies www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01755429	A5: Fallstudie
14	NCT03999840 (Cemdisiran in aHUS)	A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cemdisiran (ALN-CC5) Following Withdrawal of Chronic Eculizumab Therapy in Patients With Atypical HUS at High Risk of Recurrence www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03999840	A2: Andere Prüfintervention
15	NCT01522183 (M11-001)	An Observational, Non-Interventional, Multi-Center, Multi-National Study of Patients With Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS Registry) www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522183	A5: Beobachtendes, nicht-interventionelles Register
16	NCT02604420 (1403014892)	Identification of the Pathogenesis of Thrombotic Microangiopathy in the Allo Stem Cell Transplant Setting in Adults www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604420	A1: Anderes Anwendungs-gebiet
17	NCT02205541 (RC31/13/7052)	Early Treatment With the Monoclonal C5 Antibody Eculizumab in Pediatric Patients Affected by Shiga-toxin Related Hemolytic and Uremic Syndrome: A Phase III Prospective Randomized Controlled Therapeutic Trial Versus Placebo www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205541	A1: Anderes Anwendungs-gebiet
EU Clinical Trials Register			
18	2008-006953-41 (C08-002B)	AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF ECULIZUMAB IN ADOLESCENT PATIENTS WITH PLASMA THERAPYRESISTANT ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME (AHUS)	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
			Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
19	2008-006954-17 (C08-003A)	AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF ECULIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH PLASMA THERAPY-SENSITIVE ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (AHUS)	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
20	2015-003135-35 (ECU-aHUS-403)	EVALUATION OF POTENTIAL PREDICTORS OF DISEASE PROGRESSION IN PATIENTS WITH aHUS, INCLUDING GENETICS, BIOMARKERS, AND TREATMENT	A5: Beobachtungsstudie A2: Die Prüfintervention wurde nach Ermessen des Prüfarztes gestaltet.
21	2008-006952-23 (C08-002A)	AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF ECULIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH PLASMA THERAPYRESISTANT ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME (AHUS)	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
22	2008-006955-28 (C08-003B)	AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF ECULIZUMAB IN ADOLESCENT PATIENTS WITH PLASMA THERAPYSENSITIVE ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (AHUS)	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
23	2017-001082-24 (ALN-CC5-004)	A Phase 2, Open Label, Multicenter Study of ALN-CC5 Administered Subcutaneously in Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	A2: Andere Prüfintervention
24	2016-000997-39 (Number: 7837)	Eculizumab in Shiga-Toxin producing E. Coli Haemolytic Uraemic Syndrome (ECUSTEC): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	A1: Anderes Anwendungs-gebiet
25	2011-002691-17 (C11-001)	An open label, multi-center trial of eculizumab in patients with Shigatoxin producing Escherichia Coli Hemolytic-Uremic Syndrome (STEC-HUS)	A1: Anderes Anwendungs-gebiet
26	2014-001169-28 (Number:	Traitement précoce de patients pédiatriques présentant un syndrome hémolytique et urémique typique par l'anticorps monoclonal anti-C5 eculizumab : essai thérapeutique	A7: Andere Sprache

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
	13705201)	prospectif randomisé contrôlé contre placebo de phase III	
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)			
27	NCT03999840 (Cemdisiran in aHUS)	A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cemdisiran (ALN-CC5) Following Withdrawal of Chronic Eculizumab Therapy in Patients With Atypical HUS at High Risk of Recurrence apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03999840	A2: Andere Prüfintervention
28	EUCTR2019-001619-21-ES (OPTIMAB)	PILOT STUDY FOR THE OPTIMITZATION OF THE MAINTENANCE DOSE OF ECULIZUMAB ACCORDING TO THE WEIGHT IN ADULT PATIENTS WITH ATYPIC HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME - OPTIMAB apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001619-21-ES	A2: Andere Prüfintervention
29	ACTRN12619000694112 (ISU305-001)	A randomised, double-blind, single-dose study to evaluate the pharmacokinetic, safety, tolerability, immunogenicity and pharmacodynamic profile of ISU305 compared to Soliris® (Eculizumab) in Healthy Male Volunteers apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000694112	A1: Anderes Studiendesign und Studiendurchführung; A2: Andere Prüfintervention
30	NCT03574506 (LS30885-1)	Eculizumab Use in the Postpartum Period for the Treatment of Pregnancy Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574506	A5: Fallstudie
31	ISRCTN17503205 (2017-003916-37)	Multicentre, open label, prospective, single arm study of the safety and impact of eculizumab withdrawal in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17503205	A1: Abweichendes Studiendesign. Diese Studie untersuchte die Durchführbarkeit und Sicherheit des Absetzens der zweckmäßigen Vergleichs-therapie Eculizumab.
32	NCT03518203 (2018-7119C)	Early Intervention With Eculizumab to Treat Thrombotic Microangiopathy/Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (TMA/aHUS)-Associated Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HCT) Recipients apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518203	A1: Anderes Anwendungs-gebiet
33	EUCTR2017-003916-37-GB (08448)	Multicentre, open label, prospective, single arm study of the safety and impact of eculizumab withdrawal in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome - SETS aHUS: Stopping Eculizumab Treatment Safely in aHUS apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003916-37-GB	A1: Andere Prüfintervention
34	NTR5988 (–)	National observational study to monitor the new guideline concerning treatment of atypical hemolytic uremic syndrome apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5988	A5: Beobachtungsstudie

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
35	ACTRN12616000509460 (Protocol Number: 20150164)	A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, 3-Arm, Parallel Group Study to Determine the Pharmacokinetic Similarity of ABP 959 and Eculizumab (Soliris Registered Trademark) in Healthy Male Subjects apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000509460	A6: Beobachtungsdauer deutlich kürzer als 26 Wochen A2: Andere Prüfintervention
36	NCT02614898 (ECU-aHUS-403)	Evidence - Evaluation of Potential Predictors of Disease Progression in Patients With aHUS, Including Genetics, Biomarkers and Treatment apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614898	A5: Beobachtungsstudie
37	NCT01755429 (C11-004J)	A Research Study to Describe the Safety and Efficacy of Eculizumab in Japanese Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). An Assessment of Two Case Studies apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755429	A5: Fallstudie
38	NCT01770951 (C09-001r)	A Retrospective, Observational, Non-interventional Trial to Assess Eculizumab Treatment Effect in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770951	A5: Retrospektive, beobachtende, nicht-interventionelle Studie
39	NCT00838513 (C08-003A)	An Open-label, Multi-center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Plasma Therapy-sensitive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS) apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838513	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
40	NCT00844428 (C08-003B)	An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial Of Eculizumab in Adolescent Patients With Plasma Therapy-Sensitive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS) apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844428	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
41	NCT00844545 (C08-002A)	An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Plasma Therapy-Resistant Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844545	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
42	NCT00844844 (C08-002B)	An Open-Label, Multi-Center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adolescent Patients With Plasma Therapy-Resistant Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
		apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844844	ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
43	NCT01522170 (C11-003)	An Observational, Multi-Center, Multi-National, Long Term Follow-Up Study of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients Treated With Eculizumab in a Prior Clinical Study apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522170	A5: Beobachtungsstudie
44	NCT01757431 (C11-005J)	The Safety and Efficacy of Eculizumab in Japanese Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757431	A5: Fallstudie A6: Beobachtung nur über 12 Wochen
45	NCT02574403 (RC15_0061)	Multicentric, Prospective Open-label Study Assessing an Algorithm-based Strategy of Eculizumab Discontinuation in Children and Adults With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574403	A1: Diese Studie untersuchte die Durchführbarkeit und Sicherheit des Absetzens der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.
46	DRKS00006509 (C08-003A)	An Open-label, Multi-center Controlled Clinical Trial of Eculizumab in Adult Patients With Plasma Therapy-sensitive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS) – aHUS apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006509	A1: Die Patienten dieser Studie sind aufgrund der Vorbehandlung mit Plasmatherapie nicht ausreichend mit einer der Studienpopulationen der Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 vergleichbar.
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
47	–	Ultomiris; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Alexion Europe SAS	A8: Keine primären Studiendaten

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-199 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-199 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: