



IQWiG-Berichte – Nr. 990

**Ravulizumab  
(atypisches hämolytisch-  
urämisches Syndrom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-68  
Version: 1.0  
Stand: 29.10.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ravulizumab (atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.07.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-68

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Annette Christoph
- Reza Fathollah-Nejad
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Ravulizumab, Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, Nutzenbewertung, NCT02949128, NCT03131219, NCT01193348, NCT01194973

**Keywords:** Ravulizumab, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Benefit Assessment, NCT02949128, NCT03131219, NCT01193348, NCT01194973

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>14</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	14
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	14
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>18</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	18
3.2.2 Verbrauch .....	19
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	19
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6 Versorgungsanteile .....	20
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>21</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>22</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>23</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>26</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....</b>		<b>30</b>
<b>Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>46</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab .....	3
Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab .....	6
Tabelle 5: Studienpool des pU – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab .....	8
Tabelle 6: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 7: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	22
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	23
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien.....	30
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien .....	33
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab .....	36
Tabelle 13: Medizinische Vorgeschichte der Studienpopulationen: Ravulizumab vs. Eculizumab .....	39
Tabelle 14: Angaben zur Begleitmedikation ( $\geq 20$ % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Ravulizumab (311).....	41
Tabelle 15: Angaben zur Begleitmedikation ( $\geq 20$ % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Ravulizumab (312, Kohorte 1).....	42
Tabelle 16: Angaben zu Begleitmedikation ( $\geq 20$ % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Eculizumab (C10-004).....	44
Tabelle 17: Angaben zu Begleitmedikation ( $\geq 20$ % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Eculizumab (C10-003).....	45

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung) ..... 15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aHUS	atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
LDH	Laktatdehydrogenase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
STEC-HUS	Shiga-Toxin-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.</p> <p>aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Zudem wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

Der pU folgt der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder

einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

### ***Vom pU vorgelegte Daten***

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Diese beziehen sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren (komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten).

Zu Ravulizumab schließt der pU die beiden laufenden, 1-armigen, multizentrischen Zulassungsstudien 311 und 312 ein. Die Studie 311 umfasste 58 erwachsene komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten mit aHUS. In die Studie 312 wurden an aHUS erkrankte Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ab einem Körpergewicht von 5 kg in 2 Kohorten eingeschlossen. Kohorte 1 bildeten 21 komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten. In Kohorte 2 wurden 10 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor für mindestens 90 Tage eine Behandlung mit Eculizumab erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen hatten. Bei den Patientinnen und Patienten beider Studien musste während des Screenings oder bis zu 28 Tage zuvor eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) vorliegen. Diese wurde anhand definierter Laborparameter bestimmt.

Zu Eculizumab schließt der pU die 1-armigen, multizentrischen Studien C10-003 und C10-004 mit 41 Erwachsenen bzw. 22 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg mit aHUS ein. Für einen Studieneinschluss musste eine TMA basierend auf definierten Laborparametern vorliegen.

Die Behandlung mit Ravulizumab in der Studie 311 und die Behandlung mit Eculizumab in den Studien C10-003 und C10-004 erfolgte jeweils gemäß der jeweiligen Fachinformation. In der Studie 312 erfolgte die Gabe von Ravulizumab weitgehend gemäß der Fachinformation. Unterstützende Maßnahmen wurden in unterschiedlichem Umfang in allen 4 Studien durchgeführt.

### **Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien**

Der pU betrachtet pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten separat. In den Vergleich mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten gehen die Studien 312 und C10-003 ein, der Vergleich mit erwachsenen Patientinnen und Patienten umfasst die Studien 311 und C10-004.

Obgleich die vom pU vorgelegten Studien insgesamt der Fragestellung entsprechen, fehlen teilweise Informationen zur Vergleichbarkeit innerhalb der pädiatrischen bzw. erwachsenen Patientenpopulationen. Unterschiede bestehen z. B. im Einsatz von Plasmatherapie: Während in den Studien mit Ravulizumab eine Plasmatherapie im Rahmen der Studienbehandlung nicht erlaubt war, erhielt ein Teil der Patientinnen und Patienten in den Eculizumab-Studien eine solche Behandlung.

Der pU vergleicht die Ergebnisse der einzelnen Studienarme sowohl für die pädiatrischen wie auch für die erwachsenen Patientinnen und Patienten zunächst deskriptiv. Um für Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt der pU über den „deskriptiven Vergleich“ hinaus für beide Populationen jeweils einen Vergleich der 1-armigen Studien anhand selektierter Patientencharakteristika mittels Propensity-Score-Matching durch. Diese Auswertungen legt er nicht für alle von ihm betrachteten Endpunkte vor, u. a. fehlen sie für die UE-Endpunkte. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab zieht der pU für die UE-Endpunkte den deskriptiven Vergleich und für die Endpunkte auf Nutzenseite die Vergleiche nach Propensity-Score-Matching (Auswertungszeitpunkt zum Ende der initialen Evaluationsperiode, Woche 26) heran.

Beim Vergleich der Studien mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten, 312 und C10-003, zeigt sich bei keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Beim Vergleich der Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, 311 und C10-004, sind einzelne beobachtete statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab in keinem Fall groß genug, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnten.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab.

Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.</p> <p>aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.  aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Zudem wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

Der pU folgt der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zur besseren Lesbarkeit im Fließtext wird für Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren, die folgende Bezeichnung verwendet: komplementinhibitornaive Patientinnen und Patienten.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ravulizumab (Stand zum 13.05.2020)
- bibliografische Recherche zu Ravulizumab (letzte Suche am 08.05.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ravulizumab (letzte Suche am 25.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ravulizumab (letzte Suche am 26.05.2020)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 13.05.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.05.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 25.05.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 10.08.2020)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.08.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Er identifiziert hierfür sowohl auf der Ravulizumab-Seite als auch auf der Eculizumab-Seite jeweils 2 Studien. Im Rahmen der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden weder zu Ravulizumab noch zur Eculizumab zusätzliche, potenziell relevante Studien identifiziert. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ravulizumab. Dies wird im Folgenden begründet.

#### Vom pU vorgelegte Daten

Tabelle 5 zeigt die vom pU eingeschlossenen Studien im Überblick.

Tabelle 5: Studienpool des pU – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien:  
Ravulizumab vs. Eculizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
<b>Studien mit Ravulizumab</b>						
ALXN1210-aHUS-311 <sup>c</sup> (311 <sup>e</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [2-4]	ja [5]
ALXN1210-aHUS-312 <sup>f</sup> (312 <sup>e</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [6,7]	nein
<b>Studien mit Eculizumab</b>						
C10-003 <sup>f</sup>	nein	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [8-11]	ja [12]
C10-004 <sup>c</sup>	nein	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [13-16]	ja [17]
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  c. Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aHUS  d. Aufgrund der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.  e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  f. Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten (&lt; 18 Jahre) mit aHUS  aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Zu Ravulizumab schließt der pU die 2 Zulassungsstudien 311 und 312 ein, die innerhalb des untersuchten Anwendungsgebiets aHUS durchgeführt wurden. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab identifiziert der pU die Studien C10-003 und C10-004.

Der pU legt Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien mit komplementinhibitor-naiven Patientinnen und Patienten getrennt nach pädiatrischer und erwachsener Patientenpopulation vor. In den Vergleich mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten gehen die Studien 312 und C10-003 ein, der Vergleich mit erwachsenen Patientinnen und Patienten umfasst die Studien 311 und C10-004. Für die Teilpopulation, die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen hat, legt der pU keine vergleichenden Daten vor.

Aufgrund des sehr ähnlichen Studiendesigns werden die vom pU eingeschlossenen Studien zu Ravulizumab und Eculizumab nachfolgend jeweils gemeinsam beschrieben.

### **Studien zu Ravulizumab (Studie 311, Studie 312)**

Bei den beiden Studien 311 und 312 handelt es sich um laufende, 1-armige, multizentrische Zulassungsstudien von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie 311



schloss komplementinhibitor-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit aHUS ein. In die Studie 312 wurden an aHUS erkrankte Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ab einem Körpergewicht von 5 kg in 2 Kohorten eingeschlossen. Kohorte 1 bildeten komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten. In Kohorte 2 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor für mindestens 90 Tage eine Behandlung mit Eculizumab erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen hatten. Da für die Teilpopulation mit Eculizumab-Vorbehandlung und nachweislichem Ansprechen auf die Therapie keine Vergleichsdaten vorliegen (siehe unten), beschränken sich die nachfolgenden Angaben zu Studie 312, sofern nicht anders angegeben, auf Kohorte 1.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen während des Screenings oder bis zu 28 Tage zuvor eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) vorlag. Diese wurde anhand definierter Laborparameter zu Thrombozytenanzahl, Laktatdehydrogenase (LDH)- und Hämoglobin-Konzentration sowie dem Serumkreatinin-Spiegel bestimmt (zur genauen Definition siehe Anhang A, Tabelle 10).

Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Patientinnen und Patienten mit anderen Ursachen der TMA (z. B. Shiga-Toxin-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom [STEC-HUS]), mit regelmäßiger Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung sowie einer Plasmatherapie zur Behandlung der aktuellen TMA für  $\geq 28$  Tage vor Beginn des Screenings.

In die Studie 312 wurden 31 Kinder und Jugendliche, darunter 21 in Kohorte 1, eingeschlossen. 3 Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, und gingen nicht in die Auswertung ein. In die Studie 311 wurden 58 Erwachsene eingeschlossen, von denen nachträglich 2 von der Studiauswertung ausgeschlossen wurden, da diese die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Die Behandlung mit Ravulizumab erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [18]. Allerdings darf Ravulizumab gemäß Fachinformation erst ab einem Körpergewicht von 10 kg verabreicht werden. In die Studie 312 wurden abweichend hiervon 4 (Kohorte 1:  $n = 3$ , Kohorte 2:  $n = 1$ ) von 31 Patienten (12,9 %) mit einem Körpergewicht  $< 10$  kg eingeschlossen.

Primärer Endpunkt beider Studien war das vollständige TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und einer Verbesserung der Serumkreatinin-Konzentration um  $\geq 25$  % im Vergleich zu Behandlungsbeginn. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Nach der initialen Evaluationsperiode konnten die Patientinnen und Patienten in einer Extensionsperiode von bis zu 2 Jahren (Studie 311) bzw. 4,5 Jahren (Studie 312) oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit Ravulizumab weiterhin erhalten.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studien, Interventionen und eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in Anhang A.

### ***Studien zu Eculizumab (C10-003, C10-004)***

In die 1-armigen, multizentrischen Studien C10-003 und C10-004 wurden Erwachsene bzw. pädiatrische Patientinnen und Patienten mit aHUS mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg eingeschlossen und mit Eculizumab behandelt. Für einen Studieneinschluss musste in beiden Studien eine TMA basierend auf definierten Laborparametern, vorliegen (siehe Anhang A, Tabelle 10).

Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Patientinnen und Patienten mit anderen Ursachen der TMA (z. B. STEC-HUS), mit regelmäßiger Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung sowie einer Plasmatherapie zur Behandlung der aktuellen TMA für > 5 Wochen vor Beginn des Screenings in der Studie C10-003.

In die Studien C10-003 und C10-004 wurden 22 pädiatrische bzw. 41 erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In der Studie C10-003 wurde nachträglich 1 Patientin oder 1 Patient als nicht für die Studie geeignet erachtet und von den Analysen ausgeschlossen.

Die Behandlung erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [19].

Primärer Endpunkt der Studien C10-003 und C10-004 war das vollständige TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode entsprechend der Operationalisierung in den Studien mit Ravulizumab (siehe auch Anhang A, Tabelle 10). Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zu Morbidität und UEs.

Nach der initialen Evaluationsperiode konnten die Patientinnen und Patienten in einer Extensionsperiode von bis zu 2 Jahren oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit Eculizumab weiterhin erhalten. Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studien C10-003 und C10-004 finden sich in Anhang A.

### ***Unterstützende Maßnahmen in den vom pU vorgelegten Studien***

Gemäß der Leitlinie des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) im Kindesalter und Empfehlungen internationaler Konsens-Gremien und klinischer Experten sind supportive Maßnahmen Bestandteil der Therapie des HUS, unabhängig von dessen Ätiologie [20-23]. Dazu gehören die Therapie des akuten Nierenversagens mit adäquatem Flüssigkeitsmanagement sowie engmaschige Kontrollen von Elektrolyten und Blutdruck und nötigenfalls eine Nierenersatztherapie. Bei hämolytischer Anämie wird die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats empfohlen, eine Erythropoetin-Therapie kann erwogen werden. Die Transfusion eines Thrombozytenkonzentrats wird bei klinischen Blutungszeichen empfohlen sowie gegebenenfalls vor interventionellen Eingriffen. Plasmaaustausch und Plasmainfusion kann bei bestimmten Patientinnen und Patienten indiziert sein [23].

In allen 4 Studien waren supportive Maßnahmen grundsätzlich erlaubt, allerdings teilweise mit Einschränkungen. So durften die Patientinnen und Patienten in den Ravulizumab-Studien während der Studie keine Plasmatherapie erhalten, während eine solche in den Eculizumab-Studien erlaubt war (siehe Anhang A, Tabelle 11). Ob für die Eculizumab-Studien Einschränkungen bezüglich der nicht pharmakologischen supportiven Therapie bestanden, lässt sich den vorliegenden Informationen in Modul 4 A nicht detailliert entnehmen. Es ist daher unklar, ob die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Thrombozyten in den Eculizumab-Studien möglich war.

Supportive Maßnahmen in Form von medikamentöser Begleitmedikation wie z. B. Antihypertensiva (siehe Anhang A, Tabelle 14 bis Tabelle 17) wurden in allen 4 vom pU eingeschlossenen Studien durchgeführt. Auch der Einsatz nicht pharmakologischer supportiver Therapien war möglich. In der Studie 312 erhielten 15 von 21 der Patientinnen und Patienten (71,4 %) die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats, 2 der 21 Patientinnen und Patienten (9,5 %) erhielten eine Thrombozyten-Transfusion. In der Studie 311 wurden 16 von 58 Patientinnen und Patienten (27,6 %) mit einer Erythrozyten-Transfusion behandelt, für 10 Patientinnen und Patienten wurde eine nicht näher bestimmte Transfusion berichtet (17,2 %). In den Eculizumab-Studien erhielten 2 von 22 (9,1 %) der pädiatrischen Patientinnen und Patienten bzw. 13 von 41 (31,7 %) der erwachsenen Patientinnen und Patienten eine Plasmatherapie.

## **Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien**

### ***Komplementinhibitornaive Patientinnen und Patienten***

Für den Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab stellt der pU Daten getrennt nach pädiatrischer und erwachsener Patientenpopulation dar. Wie bereits beschrieben, gehen in den Vergleich mit Erwachsenen die 1-armigen Studien 311 und C10-004 ein, für pädiatrische Patientinnen und Patienten zieht der pU Kohorte 1 der Studie 312 und die Studie C10-003 heran. Für die Ableitung des Zusatznutzens zu Endpunkten auf der Nutzenseite zieht der pU für die verschiedenen Studien jeweils den Auswertungszeitpunkt zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Woche 26) heran. Zu Endpunkten auf der Schadenseite betrachtet der pU den gesamten Zeitraum bis zum jeweiligen Datenschnitt.

### ***Vergleichbarkeit der Studien nur teilweise beurteilbar***

Ogleich die vom pU vorgelegten Studien insgesamt der Fragestellung entsprechen, fehlen teilweise Informationen zur Vergleichbarkeit innerhalb der pädiatrischen bzw. erwachsenen Patientenpopulationen. Beispielsweise liegen für die Ravulizumab-Studie 311 mit erwachsenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zur medizinischen Vorgeschichte vor. Weiterhin fehlen zu beiden Studien mit Eculizumab Informationen zu extrarenalen Anzeichen und Symptomen des aHUS vor Studienbeginn (siehe Anhang A, Tabelle 12 und Tabelle 13). Des Weiteren bleibt unklar, ob die Durchführung supportiver Maßnahmen zusätzlich zur Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab in den Studien vergleichbar ist, da hierzu unterschiedlich detaillierte Angaben vorliegen (siehe Anhang A, Tabelle 14 bis Tabelle 17). Unterschiede zwischen den beiden Therapien bestehen z. B. im Einsatz von Plasmatherapie

während der Behandlung mit der Studienmedikation: Während in den Studien mit Ravulizumab eine Plasmatherapie nicht erlaubt war, war dies in den Eculizumab-Studien möglich, und ein Teil der Patientinnen und Patienten erhielt eine solche Behandlung (siehe oben).

#### *Vorgehen des pU ist nicht geeignet*

Der pU vergleicht die Ergebnisse der einzelnen Studienarme sowohl für die pädiatrischen wie auch für die erwachsenen Patientinnen und Patienten zunächst deskriptiv. Um für Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt der pU über den „deskriptiven Vergleich“ hinaus für beide Populationen jeweils einen Vergleich der 1-armigen Studien anhand selektierter Patientencharakteristika mittels Propensity-Score-Matching durch. Diese Auswertungen legt er nicht für alle von ihm betrachteten Endpunkte vor, u. a. fehlen sie für die UE-Endpunkte. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab zieht der pU für die UE-Endpunkte den deskriptiven Vergleich (siehe oben) und für die Endpunkte auf Nutzenseite die Vergleiche nach Propensity-Score-Matching (Auswertungszeitpunkt zum Ende der initialen Evaluationsperiode, Woche 26) heran.

Auch wenn eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann.

Beim Vergleich der Studien mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten, 312 und C10-003, zeigt sich bei keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Beim Vergleich der Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, 311 und C10-004, sind zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei einzelnen Analysen verschiedener Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab zu beobachten. Der pU legt hierbei weder Effektschätzungen noch Konfidenzintervalle zu den Auswertungen vor. Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse aus den statistischen Tests sind die beobachteten Effekte allerdings in keinem Fall groß genug, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnten. Zusätzlich werden verschiedene Endpunkte wie z. B. das allein auf der Basis von Laborparametern operationalisierte vollständige TMA-Ansprechen nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet (zur Definition der TMA siehe Tabelle 10 in Anhang A). Auch der pU selbst leitet basierend auf seinen Auswertungen keinen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ab.

#### ***Mit Eculizumab vorbehandelte Patientinnen und Patienten***

Zur Teilpopulation mit aHUS, die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen hat, legt der pU ausschließlich Daten aus der Kohorte 2 der pädiatrischen Ravulizumab-Studie 312 vor. Deren Ergebnisse stellt der pU rein deskriptiv ergänzend dar. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU zu dieser Teilpopulation keine Daten vor. Die Daten werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### **Zusammenfassung**

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Die vom pU vorgelegten Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab abzuleiten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der getrennt für pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten mit aHUS in der Gesamtschau ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

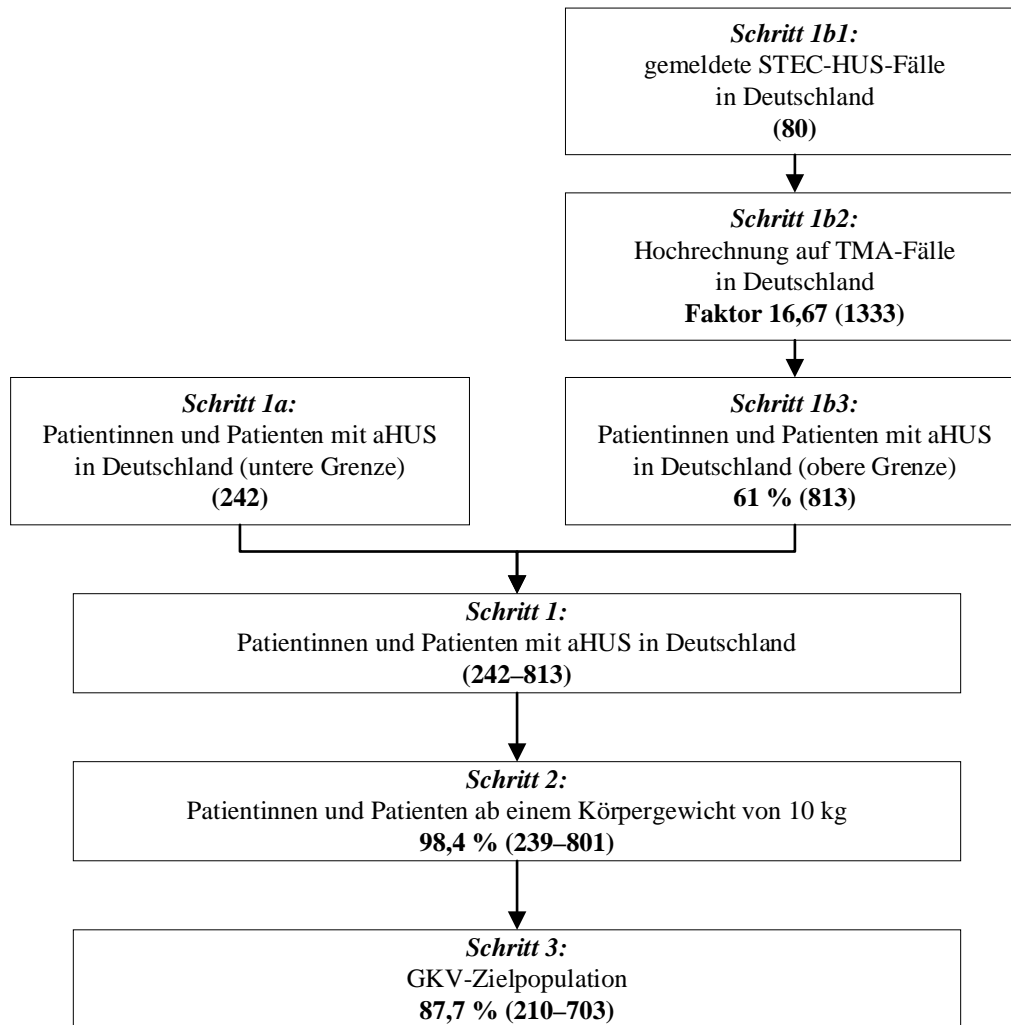
Der pU stellt das aHUS nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Ravulizumab im neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS angewendet, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben [18].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist der therapeutische Bedarf in der hohen Belastung durch die Therapie sowie mögliche individuelle Wirksamkeitsdefizite in der jeweiligen Patientenpopulation begründet. Des Weiteren führt der pU als therapeutischen Bedarf die Gewährleistung einer zuverlässigen C5-Komplementinhibition und einer optimalen Wirkstoffkonzentration zum Schutz vor einer erneuten Exazerbation bei gleichzeitig deutlich verringerter Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der behandelten Patientinnen und Patienten mit aHUS auf.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Zusätzlich teilt der pU die GKV-Zielpopulation in pädiatrische bzw. erwachsene Patientinnen und Patienten auf. Das zugehörige Vorgehen des pU wird in der vorliegenden Bewertung nicht dargestellt und nicht kommentiert, da für pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten keine unterschiedlichen Fragestellungen und keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen vorliegen.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit aHUS in Deutschland**

Der pU ermittelt die untere (Schritt 1a) und die obere (Schritte 1b1 bis 1b3) Grenze. Das Vorgehen des pU zu diesen einzelnen Schritten wird im Folgenden beschrieben.

#### ***Schritt 1a) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aHUS in Deutschland (untere Grenze)***

Der pU gibt eine Anzahl von 242 Patientinnen und Patienten mit aHUS in Deutschland als untere Grenze an. Bei der dazu zitierten Quelle [24] handelt es sich laut pU um eine Auswertung zu einem vom pU im Jahr 2012 initiierten globalen nicht interventionellen aHUS-Register, in dem die oben genannte Anzahl im Oktober 2019 in der deutschen Kohorte erfasst gewesen sei.

***Schritt 1b1) mittlere Anzahl der gemeldeten STEC-HUS-Fälle in Deutschland***

Der pU gibt an, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aHUS in Deutschland auch anhand der Fallzahlen von STEC-HUS (meldepflichtig – im Gegensatz zu aHUS) in Deutschland und Anteilswerten aus der Literatur zu STEC-HUS und aHUS an allen TMA-Formen abgeschätzt werden kann. Hierzu entnimmt der pU zunächst den vom Robert Koch-Institut (RKI) herausgegebenen infektionsepidemiologischen Jahrbüchern meldepflichtiger Krankheiten für die Jahre 2014 bis 2017 [25-28] die jeweilige Anzahl der übermittelten STEC-HUS-Fälle (69 bis 95) und bildet für den nächsten Berechnungsschritt (Schritt 1b2) den Mittelwert (80).

***Schritt 1b2) Hochrechnung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TMA in Deutschland***

Der pU zieht eine Publikation von Schönermarck et al. [29] heran. Darin ist angegeben, dass in der zugrunde liegenden Studie zwischen April 2014 und März 2017 in 22 deutschen Zentren 232 Patientinnen und Patienten mit TMA eingeschlossen wurden. Aus dem für sie berichteten Anteil von 6 % mit STEC-HUS und der Anzahl von 80 STEC-HUS-Fällen (siehe Schritt 1b1) gibt der pU hochgerechnet (entspricht dem Faktor 16,67, eigene Berechnung) eine Anzahl von 1333 Patientinnen und Patienten mit TMA in Deutschland an.

***Schritt 1b3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aHUS in Deutschland (obere Grenze)***

In der bereits für Schritt 1b2 herangezogenen Publikation [29] ist für aHUS ein Anteil von 61 % an allen TMA angegeben. Aus diesem Wert und der Anzahl von 1333 Patientinnen und Patienten mit TMA (siehe Schritt 1b2) ermittelt der pU eine Anzahl von 813 Patientinnen und Patienten mit aHUS in Deutschland als obere Grenze.

**Schritt 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg**

Der pU ermittelt eine Anzahl von 239 bis 801 Patientinnen und Patienten, indem er für die Spanne aus Schritt 1 (Ergebnisse aus den Schritten 1a und 1b3) einen Anteilswert von 98,4 % für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg veranschlagt. Als Quelle ist eine laut pU weitere Auswertung des in Schritt 1a genannten aHUS-Registers [30] angegeben.

**Schritt 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV**

Der pU nimmt einen GKV-Anteil unter den Betroffenen von 87,7 % [31,32] an und ermittelt somit eine Anzahl von 210 bis 703 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet. Dies ist auf mögliche Unter- und Überschätzungen sowie Unsicherheiten zurückzuführen, von denen die wesentlichen im Folgenden erläutert werden.



Für die untere Grenze gibt der pU einerseits plausibel an, dass vermutlich nicht alle Patientinnen und Patienten in Deutschland im aHUS-Register erfasst sind, was möglicherweise zu einer Unterschätzung führt. Andererseits schließt der pU auch Patientinnen und Patienten ein, die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten haben und entgegen dem Anwendungsgebiet nicht auf Eculizumab angesprochen haben [18]. Dies führt möglicherweise zu einer Überschätzung. Es ist unklar, weshalb der pU diese Einschränkung zwar in der Charakterisierung der Zielpopulation nennt (siehe Abschnitt 3.1.1), sie jedoch in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt. Da im Rahmen des vom pU initiierten aHUS-Registers auch Daten zur Wirksamkeit von Eculizumab erhoben werden sollen [33], könnten dem pU Daten zur Größenordnung des Anteils ohne Ansprechen auf eine Eculizumab-Behandlung über mindestens 3 Monate vorliegen. In Ermangelung dieser Daten wird die vom pU angegebene untere Grenze als unsicher bewertet.

Auch für die obere Grenze führt der Einschluss von Patientinnen und Patienten, die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten haben und nicht darauf angesprochen haben, möglicherweise zu einer Überschätzung. Ein weiterer Grund für eine mögliche Überschätzung ist, dass Schönermarck et al. [29] eine mögliche Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit STEC-HUS angeben, was wiederum zu einer geringeren Anzahl an Patientinnen und Patienten mit TMA und folglich auch mit aHUS führen kann (Schritt 1b2). Andererseits ist der Publikation von Schönermarck et al. [29] zu entnehmen, dass aufgrund der Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten mit aHUS und milden hämatologischen Veränderungen ggf. nicht eingeschlossen wurden, was zu einer Unterschätzung der zugehörigen Patientenzahl führen kann. Zusätzlich ist unklar, inwieweit die von Schönermarck et al. [29] für Patientinnen und Patienten mit STEC-HUS bzw. aHUS zu einem Erhebungszeitraum von ca. 4 Jahren berichteten Anteilswerte geeignet sind, um die Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu schätzen. Diese Unklarheit liegt insbesondere darin begründet, dass auch Unterschiede bei der Prognose und dem Verlauf zwischen STEC-HUS als in der Regel in Einzelepisoden und aHUS als chronisch verlaufende Erkrankung vorliegen. Insgesamt wird daher auch die vom pU angegebene obere Grenze als unsicher bewertet.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erwartet keine Veränderung der Inzidenz von aHUS in Deutschland. Für die Prävalenz erwartet der pU mit Ausnahme des Einflusses durch Neuerkrankungen und Sterbefälle keine wesentliche Veränderung. Es ist jedoch zu beachten, dass laut pU die Mortalitätsrate durch die Behandlung mit Eculizumab, das seit 2011 zur Behandlung des aHUS zugelassen ist, deutlich gesenkt werden konnte. In diesem Fall kann sich – auch wenn dies vom pU nicht angegeben wurde – auch eine Zunahme der Prävalenz ergeben.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eculizumab

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Jahrestherapiekosten macht der pU jeweils Angaben zu mehreren Spannen des Körpergewichts, die auf Angaben in den Fachinformationen von Ravulizumab und Eculizumab basieren [18,19]. In der vorliegenden Bewertung werden für die Untergrenzen jeweils ausschließlich die Angaben zur niedrigsten Spanne des Körpergewichts (Ravulizumab und Eculizumab: jeweils 10 kg bis < 20 kg) dargestellt und bewertet. Für die Obergrenzen werden die Angaben zu den Spannen dargestellt und bewertet, die das durchschnittliche Körpergewicht 17-Jähriger (Jungen: 71,6 kg; Mädchen: 61,8 kg gemäß Kinder- und Jugendgesundheitssurvey [KiGGS] [34]) sowie Erwachsener (77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [35]) umfassen (Ravulizumab: 60 kg bis < 100 kg; Eculizumab:  $\geq$  40 kg).

#### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer basieren auf einer Rundung auf 52 Wochen pro Jahr.

Für die untere Grenze der Anzahl der Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient veranschlagt der pU eine Behandlungsdauer von 6 Monaten, da die Behandlung mit Ravulizumab mindestens über diesen Zeitraum erfolgen sollte und danach für jede Patientin und jeden Patient individuell festgesetzt werden muss [18]. Für Ravulizumab entspricht die Angabe des pU (4 Behandlungstage) der Fachinformation [18].

Der pU gibt an, zur Gewährleistung einer direkten Vergleichbarkeit auch für Eculizumab als untere Grenze eine Behandlungsdauer von 6 Monaten zu veranschlagen. Es ist jedoch zu beachten, dass – im Unterschied zu Ravulizumab – der Fachinformation von Eculizumab [19] keine nach 6 Monaten individuell festzusetzende Behandlung zu entnehmen ist, sondern dass Eculizumab als lebenslange Behandlung empfohlen ist, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert. Daher wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Eculizumab regelhaft über einen längeren Zeitraum als 6 Monate erfolgt. Die vom pU angegebene untere Grenze für Eculizumab und die daraus vom pU abgeleitete Anzahl von 14 Behandlungstagen stellen somit Unterschätzungen dar.

Für die obere Grenze der Anzahl der Behandlungstage veranschlagt der pU die von ihm über die ersten 2 Behandlungsjahre gemittelte Anzahl der Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr (Ravulizumab: 13 bis 14; Eculizumab: 27) und zieht dafür sowohl die Initial- als auch die Erhaltungsdosis gemäß den Fachinformationen [18,19] heran. Dabei veranschlagt

der pU für die Erhaltungsdosis von Eculizumab 1 Behandlung alle 2 Wochen. Der Fachinformation [19] ist allerdings 1 Behandlung alle  $14 \pm 2$  Tage zu entnehmen.

Wird ausschließlich die Erhaltungsdosis herangezogen und die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergeben sich

- für Ravulizumab als obere Grenze (basierend auf einer Behandlung über das gesamte Jahr und 1 Behandlung alle 4 Wochen) 13 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr und
- für Eculizumab – bei Berücksichtigung von 1 Behandlung alle  $14 \pm 2$  Tage – 22,8 bis 30,4 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Jahresverbrauch entsprechen bei den vom pU veranschlagten Behandlungsdauern den Fachinformationen [18,19]. Werden abweichende Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so liegt der jeweilige Verbrauch entsprechend niedriger bzw. höher als vom pU veranschlagt.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ravulizumab und Eculizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.07.2020 wieder.

Es ist zu beachten, dass der seit dem 01.07.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [36]) bis voraussichtlich 31.12.2020 gilt.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Es fallen für beide Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Infusionstherapien) und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt. Diese liegen für Eculizumab wegen der höheren Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) höher.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Diese gibt der pU für Ravulizumab mit 71 838,48 € (bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg und einer Behandlungsdauer von 6 Monaten) bis 389 980,32 € (bei einem Körpergewicht von 60 kg bis < 100 kg und einer für das gesamte Jahr veranschlagten Behandlung) pro Patientin bzw. Patient an. Die vom pU ebenfalls angegebenen Jahrestherapiekosten bei einem höheren Körpergewicht von > 100 kg bleiben bei dieser Bewertung unberücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2). In Bezug auf die Arzneimittelkosten ist die Untergrenze plausibel. Wird ausschließlich die Erhaltungsdosis herangezogen und wird die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich eine niedrigere

Obergrenze als vom pU angegeben. Wird zusätzlich die empfohlene Dosierung ab einem Körpergewicht von 100 kg berücksichtigt, so liegen die Arzneimittelkosten entsprechend höher.

Für Eculizumab beträgt die Spanne der Jahrestherapiekosten nach Angaben des pU 80 888,70 € (bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg und einer Behandlungsdauer von 6 Monaten) bis 571 613,48 € (bei einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg und einer für das gesamte Jahr veranschlagten Behandlung). Die Untergrenze ist wegen der zu gering veranschlagten Behandlungsdauer unterschätzt. Wird ausschließlich die Erhaltungsdosis herangezogen und werden 30,4 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1), so ergibt sich eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben.

Es fallen für beide Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, eine quantitative Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die für eine Umstellung auf bzw. Neubehandlung mit Ravulizumab infrage kommen, sei nicht möglich. Auf Basis von Kontraindikationen, die der pU der Fachinformation [18] korrekt entnimmt, erwartet der pU keine wesentliche Verringerung der Versorgungsanteile. Auch erwartet er eine niedrige Therapieabbruchrate für Ravulizumab ohne relevante Auswirkungen auf den Versorgungsanteil. Der pU weist darauf hin, dass die Behandlung mit Ravulizumab sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich zu erwarten sei.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ravulizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.</p> <p>aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Ravulizumab	Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	210–703	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Der Grund hierfür ist, dass einerseits vermutlich nicht alle Patientinnen und Patienten in Deutschland in der unteren Grenze erfasst sind. Andererseits sind Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entgegen dem Anwendungsgebiet nicht auf Eculizumab angesprochen haben. Zusätzlich sind für die obere Grenze die Übertragbarkeit von Anteilswerten und deren Eignung für die Hochrechnung unklar.
<p>a. Angabe des pU  aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ravulizumab	Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	71 838,48– 389 980,32 <sup>b</sup>	Die Untergrenze ist für die Arzneimittelkosten plausibel. Wird ausschließlich die Erhaltungsdosis herangezogen und wird die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich eine niedrigere Obergrenze als vom pU angegeben. Wird zusätzlich die empfohlene Dosierung ab einem Körpergewicht von 100 kg berücksichtigt, so liegen die Arzneimittelkosten entsprechend höher. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
Eculizumab		80 888,70– 571 613,48 <sup>b</sup>	Die Untergrenze ist wegen der zu gering veranschlagten Behandlungsdauer unterschätzt. Wird ausschließlich die Erhaltungsdosis herangezogen und werden 30,4 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr veranschlagt, so ergibt sich eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
<p>a. Angaben des pU. Sie beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten, die auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 % beruhen.</p> <p>b. Die Spanne basiert auf einer vom pU veranschlagten Behandlungsdauer von 6 Monaten für die untere Grenze und vom gesamten Jahr für die obere Grenze. Für die untere Grenze wurde die Angabe des pU zum Körpergewicht von 10 kg bis &lt; 20 kg und für die obere Grenze von 60 kg bis &lt; 100 kg (Ravulizumab) bzw. ≥ 40 kg (Eculizumab) herangezogen.</p> <p>aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

***Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals***

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

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

*Erwachsene Patienten mit aHUS*

*Das empfohlene Dosierungsschema ist körpergewichtsabhängig und besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei erwachsenen Patienten müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.*

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

***Besondere Patientengruppen***

*Ältere Patienten (> 65 Jahre alt)*

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

*Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

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

*Leberfunktionsbeeinträchtigung*

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



### *Kinder und Jugendliche*

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

### **Art der Anwendung**

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

### **Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

### **Risikomanagement-Plan**

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

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

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

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Alexion Pharmaceuticals. Study of ALXN1210 in complement inhibitor treatment-naïve adult and adolescent participants with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.05.2020 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949128>.
3. Alexion Pharmaceuticals. Study of ALXN1210 in complement inhibitor treatment-naïve adult and adolescent participants with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.05.2020 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02949128>.
4. Alexion Pharmaceuticals. Single arm study of ALXN1210 in complement inhibitor treatment-naïve adult and adolescent patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002027-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002027-29).
5. 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 naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020; 97(6): 1287-1296.
6. Alexion Pharmaceuticals. Study of ALXN1210 in children and adolescents with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.02.2020 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131219>.
7. Alexion Pharmaceuticals. A phase 3, open-label, multicenter study of ALXN1210 in children and adolescents with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002499-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002499-29).
8. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.04.2015 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193348>.

9. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.04.2015 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01193348>.
10. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-020310-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020310-28).
11. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 29.07.2016 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020310-28/results>.
12. 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): 701-711.
13. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2017 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194973>.
14. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2017 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194973>.
15. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-020326-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020326-18).
16. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 29.07.2016 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020326-18/results>.
17. 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.
18. Alexion. ULTOMIRIS: Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 04.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Alexion. Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 04.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. S2k-Leitlinie: hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. 2016.
21. 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): 424-434.
22. 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): 421-447.
23. 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): 536-543.
24. Alexion Pharmaceuticals. Patient Demographics, International aHUS Registry and Study Population, Country: Germany, Stand: Oktober 2019. 2019.
25. Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014.
26. Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015.
27. Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016.
28. Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017.
29. Schönermarck U, Ries W, Schröppel B, Pape L, Dunaj-Kazmierowska M, Burst V et al. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J* 2019.
30. Alexion Pharmaceuticals. Patient Demographics, International aHUS Registry and Study Population, Country: Germany, Stand: Oktober 2019, Post-hoc-Analyse: Körpergewicht. 2020.
31. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln, Stand: 2018.
32. Statistisches Bundesamt, Destatis. Gesamtbevölkerungszahl Deutschland, Stand: 31.12.2018.
33. Alexion Pharmaceuticals. Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) registry: study details [online]. 18.05.2020 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522183>.
34. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 659-669.

35. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4)
36. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.
37. European Medicines Agency. Ravulizumab: European public assessment report; variation EMEA/H/C/004954/II/0002 [online]. 30.04.2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

**Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen****Studien- und Interventionscharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen <sup>a</sup> (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<b>Studien mit Ravulizumab</b>						
311	1-armig	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aHUS <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Vorliegen einer TMA<sup>d</sup></li> <li>▪ komplementinhibitor-naiv</li> </ul>	Ravulizumab (N = 58)	Screening: bis zu 7 Tage  Behandlung: ▪ initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen ▪ Extensionsperiode: bis zu 2 Jahre  Nachbeobachtung: 8 Wochen ± 5 Tage <sup>e</sup>	41 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Österreich, Russland, Spanien, Taiwan und den Vereinigten Staaten  03/2017–laufend  1. Datenschnitt (Woche 26): 14.01.2019 <sup>f</sup>	primär: vollständiges TMA- Ansprechen <sup>g</sup> während der initialen Evaluationsperiode  sekundär: Morbidität, UEs
312	1-armig	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit aHUS <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorte 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 18 Jahre und ≥ 5 kg Körpergewicht</li> <li>▫ mit Vorliegen einer TMA<sup>d</sup></li> <li>▫ komplementinhibitor- naiv</li> </ul> </li> <li>▪ Kohorte 2<sup>h</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 12 bis &lt; 18 Jahre<sup>i</sup></li> <li>▫ mit Ansprechen<sup>j</sup> auf eine ≥ 90-tägige Vorbehandlung mit Eculizumab</li> </ul> </li> </ul>	Ravulizumab <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorte 1: N = 21</li> <li>▪ Kohorte 2: N = 10</li> </ul>	▪ Screening: Kohorte 1: bis zu 7 Tage ▪ Kohorte 2: bis zu 21 Tage  Behandlung: ▪ initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen ▪ Extensionsperiode: bis zu 4,5 Jahre  Nachbeobachtung: 8 Wochen ± 5 Tage	20 Zentren in Belgien, Deutschland, Italien, Japan, Korea, Spanien, Vereinigtem Königreich und den Vereinigten Staaten  03/2017–laufend  1. Datenschnitt: 03.12.2018 2. Datenschnitt: 28.01.2020 <sup>k</sup>	primär: vollständiges TMA- Ansprechen <sup>g</sup> während der initialen Evaluationsperiode  sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen <sup>a</sup> (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<b>Studien mit Eculizumab</b>						
C10-003	1-armig	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit aHUS <sup>l</sup> ▪ 1 Monat bis < 18 Jahre und ≥ 5 kg Körpergewicht	Eculizumab (N = 22)	Screening: bis zu 7 Tage  Behandlung: ▪ initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen ▪ Extensionsperiode: bis zu 2 Jahre  Nachbeobachtung: bis zu 1 Jahr	17 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, den Niederlanden und Nordamerika  09/2010–04/2014  1. Datenschnitt (Woche 26): 12.10.2012 2. Datenschnitt: 24.04.2014 <sup>m</sup>	primär: vollständiges TMA- Ansprechen <sup>g</sup> während der initialen Evaluationsperiode  sekundär: Morbidität, UEs
C10-004	1-armig	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit aHUS <sup>n</sup>	Eculizumab (N = 41)	Screening: bis zu 7 Tage  Behandlung: ▪ initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen ▪ Extensionsperiode: bis zu 2 Jahre  Nachbeobachtung: bis zu 1 Jahr	23 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Spanien und den Vereinigten Staaten  08/2010–02/2014  1. Datenschnitt (Woche 26): 04.09.2012 2. Datenschnitt: 11.02.2014 <sup>m</sup>	primär: vollständiges TMA- Ansprechen <sup>g, o</sup> während der initialen Evaluationsperiode  sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen <sup>a</sup> (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>a. Anzahl der zunächst eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, von denen nachträglich Einzelne wegen Verletzung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien aus der Studiauswertung ausgeschlossen wurden.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>c. Gemäß Studienprotokoll durften auch Jugendliche <math>\geq 12</math> Jahre und mit einem Körpergewicht <math>\geq 40</math> kg eingeschlossen werden, allerdings wurden keine Patientinnen und Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre eingeschlossen.</p> <p>d. definiert anhand folgender Laborparameter: Thrombozytenzahl <math>&lt; 150\ 000/\mu\text{l}</math> und LDH <math>\geq 1,5</math>-facher ULN und Hämoglobin <math>\leq</math> LLN jeweils während des Screenings bzw. <math>\leq 28</math> Tage vor Screening und Serumkreatinin-Spiegel <math>\geq</math> ULN bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bzw. <math>\geq 97,5</math>-Perzentile entsprechend des Alters bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten während des Screenings</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten, die die Therapie regelgerecht beenden oder bei vorzeitigem Studienabbruch; Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch sollten die geplanten Visiten bis zum Studienende wahrnehmen.</p> <p>f. Angabe aus Modul 4 A des Dossiers; weitere Datenschnitte gemäß EPAR [37]: Datenschnitt in der Extensionsperiode: 15.10.2018, Datenschnitt der 2. Interimsanalyse: 02.07.2019, weiterer Datenschnitt: 10.10.2019</p> <p>g. gemessen zu 2 Zeitpunkten in einem Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen anhand der Normalisierung von Thrombozytenzahl (<math>\geq</math> LLN) und LDH-Konzentration (<math>\leq</math> ULN) bei gleichzeitiger Verbesserung der Nierenfunktion durch eine Verringerung der Serumkreatininkonzentration um <math>\geq 25\%</math> im Vergleich zu Behandlungsbeginn</p> <p>h. Die laborchemisch dokumentierte aHUS-Diagnose umfasst LDH <math>&gt;</math> ULN und Serumkreatinin <math>&gt;</math> ULN und Thrombozytenzahl <math>&lt;</math> LLN während eines TMA-Ereignisses.</p> <p>i. In japanischen Zentren galt die Alterseinschränkung <math>&lt; 18</math> Jahre.</p> <p>j. Ansprechen bestätigt durch stabile laborchemische TMA-Parameter während des Screenings, inkl. LDH <math>&lt; 1,5</math>-fach der ULN, Thrombozytenzahl <math>\geq 150\ 000/\mu\text{l}</math>, eGFR <math>&gt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> anhand der Schwartz-Formel</p> <p>k. Angabe aus Modul 4 A des Dossiers; weitere Datenschnitte gemäß EPAR [37]: 16.10.2019 und 11.12.2019</p> <p>l. Thrombozytenzahl <math>&lt;</math> LLN zu Screening und vor Behandlungsbeginn und LDH <math>\geq 1,5</math>-facher ULN und Hämoglobin <math>\leq</math> LLN und Serumkreatinin-Spiegel <math>\geq 97</math>. Perzentil des Normalbereiches entsprechend des Alters während des Screenings; falls die Erhebung zu Screening und vor Behandlungsbeginn gleichzeitig stattfanden, musste <math>\geq 24</math> Stunden später ein 2. Wert für die Thrombozytenzahl ebenfalls <math>&lt;</math> LLN sein.</p> <p>m. Zeitpunkt der finalen Analyse zum Ende der Studie</p> <p>n. Thrombozytenzahl <math>&lt;</math> LLN und LDH <math>\geq 1,5</math>-facher ULN und Hämoglobin <math>\leq</math> LLN und Serumkreatinin-Spiegel <math>\geq</math> ULN während des Screenings</p> <p>o. gemessen anhand einer Normalisierung der Thrombozytenzahl und LDH und einer Aufrechterhaltung der Nierenfunktion (<math>&lt; 25\%</math> Anstieg in der Serumkreatininkonzentration im Vergleich zu Behandlungsbeginn; eine modifizierte Version des vollständigen TMA-Ansprechens entspricht der Operationalisierung des vollständigen TMA-Ansprechens in den Studien 311, 312 und C10-003</p> <p>aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EPAR: European Public Assessment Report; inkl.: inklusive; LDH: Laktatdehydrogenase; LLN: untere Grenze des Normbereichs; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TMA: thrombotische Mikroangiopathie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs</p>						



Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Vor- und Begleitbehandlung
<b>Studien mit Ravulizumab</b>		
311	Ravulizumab, i. v. Infusion, körperrgewichtabhängig dosiert <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ an Tag 1:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 60</math> kg: 2400 mg</li> <li>▫ <math>\geq 60</math> bis <math>&lt; 100</math> kg: 2700 mg</li> <li>▫ <math>\geq 100</math> kg: 3000 mg</li> </ul> </li> <li>▪ ab Tag 15 alle 8 Wochen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 60</math> kg: 3000 mg</li> <li>▫ <math>\geq 60</math> bis <math>&lt; 100</math> kg: 3300 mg</li> <li>▫ <math>\geq 100</math> kg: 3600 mg</li> </ul> </li> </ul>	<b>Vorbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erforderlich: Impfung gegen Meningokokken<sup>b</sup></li> <li>▪ erlaubt: Nierentransplantation</li> </ul> <b>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eculizumab oder andere Komplementinhibitoren</li> <li>▪ Plasmaaustausch oder -infusion für <math>\geq 28</math> Tage vor Screening und während der Studie</li> <li>▪ regelmäßige Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung</li> <li>▪ Herz-, Lungen-, Dünndarm-, Bauchspeicheldrüsen- oder Lebertransplantation</li> <li>▪ andere immunsuppressive Therapien<sup>c</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Steroide</li> <li>▫ mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus)</li> <li>▫ Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)</li> </ul> </li> <li>▪ Knochenmarktransplantation oder hämatopoetische Stammzelltransplantation <math>\leq 6</math> Monate vor Screening</li> <li>▪ chronische Rituximabtherapie <math>\leq 12</math> Wochen vor Screening und während der Studie</li> <li>▪ chronische Gabe von Immunglobulin i. v. <math>\leq 8</math> Wochen vor Screening und während der Studie</li> <li>▪ Tranexamsäure <math>\leq 7</math> Tage vor Screening</li> </ul>
312	Ravulizumab, i. v. Infusion, körperrgewichtabhängig dosiert <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ an Tag 1<sup>d</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 10</math> kg: 300 bzw. 600 mg<sup>e</sup></li> <li>▫ <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 20</math> kg: 600 mg</li> <li>▫ <math>\geq 20</math> bis <math>&lt; 30</math> kg: 900 mg</li> <li>▫ <math>\geq 30</math> bis <math>&lt; 40</math> kg: 1200 mg</li> <li>▫ <math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 60</math> kg: 2400 mg</li> <li>▫ <math>\geq 60</math> bis <math>&lt; 100</math> kg: 2700 mg</li> <li>▫ <math>\geq 100</math> kg: 3000 mg</li> </ul> </li> <li>▪ ab Tag 15:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 10</math> kg: 300 mg alle 4 Wochen</li> <li>▫ <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 20</math> kg: 600 mg alle 4 Wochen</li> <li>▫ <math>\geq 20</math> bis <math>&lt; 30</math> kg: 2100 mg alle 8 Wochen</li> <li>▫ <math>\geq 30</math> bis <math>&lt; 40</math> kg: 2700 mg alle 8 Wochen</li> <li>▫ <math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 60</math> kg: 3000 mg alle 8 Wochen</li> <li>▫ <math>\geq 60</math> bis <math>&lt; 100</math> kg: 3300 mg alle 8 Wochen</li> <li>▫ <math>\geq 100</math> kg: 3600 mg alle 8 Wochen</li> </ul> </li> </ul>	<b>erforderliche Vorbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nur für Kohorte 2: <math>\geq 90</math> Tage mit Eculizumab</li> <li>▪ für beide Kohorten: Impfung gegen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Meningokokken<sup>f</sup></li> <li>▫ Haemophilus influenzae Typ b</li> <li>▫ Streptococcus pneumoniae</li> </ul> </li> </ul> <b>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ regelmäßige Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung</li> <li>▪ Herz-, Lungen-, Dünndarm-, Bauchspeicheldrüsen- oder Lebertransplantation</li> <li>▪ andere immunsuppressive Therapien<sup>c</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Steroide</li> <li>▫ mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus)</li> <li>▫ Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)</li> </ul> </li> <li>▪ Knochenmarktransplantation oder hämatopoetische Stammzelltransplantation <math>\leq 6</math> Monate vor Screening</li> <li>▪ chronische Rituximabtherapie <math>\leq 12</math> Wochen vor Screening und während der Studie</li> <li>▪ chronische Gabe von Immunglobulin i. v. <math>\leq 8</math> Wochen vor Screening und während der Studie</li> <li>▪ Tranexamsäure <math>\leq 7</math> Tage vor Screening</li> <li>▪ für Kohorte 1:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ jegliche Komplementinhibitoren</li> <li>▫ Plasmaaustausch oder -infusion für <math>\geq 28</math> Tage vor Screening und während der Studie</li> </ul> </li> <li>▪ für Kohorte 2:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ andere Komplementinhibitoren als Eculizumab</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Vor- und Begleitbehandlung
<b>Studien mit Eculizumab</b>		
C10-003	<p>Eculizumab, i. v. als 1–4-stündige Infusion, körperrgewichtabhängig dosiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Induktionsphase: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 10</math> kg: 300 mg in Woche 1</li> <li>▫ <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 20</math> kg: 600 mg in Woche 1</li> <li>▫ <math>\geq 20</math> bis <math>&lt; 40</math> kg: 600 mg in Woche 1 und 2</li> <li>▫ <math>\geq 40</math> kg: 900 mg in Woche 1, 2, 3 und 4</li> </ul> </li> <li>▪ Erhaltungsphase: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 10</math> kg: 300 mg alle 3 Wochen ab Woche 2</li> <li>▫ <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 20</math> kg: 300 mg alle 2 Wochen ab Woche 2</li> <li>▫ <math>\geq 20</math> bis <math>&lt; 30</math> kg: 600 mg alle 2 Wochen ab Woche 3</li> <li>▫ <math>\geq 30</math> bis <math>&lt; 40</math> kg: 900 mg alle 2 Wochen ab Woche 3</li> <li>▫ <math>\geq 40</math> kg: 1200 mg alle 2 Wochen ab Woche 5</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <p><b>erforderlich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 14</math> Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation Impfung gegen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Meningokokken</li> <li>▫ Haemophilus</li> <li>▫ Pneumococcus</li> </ul> </li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antibiotikaprophylaxe<sup>g</sup></li> </ul> <p><b>nicht erlaubt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eculizumab</li> <li>▪ regelmäßige Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung</li> <li>▪ Plasmatherapie für <math>&gt; 5</math> Wochen vor Studieneintritt</li> <li>▪ andere immunsuppressive Therapien<sup>c</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Steroide</li> <li>▫ mTOR-Inhibitoren</li> <li>▫ Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)</li> </ul> </li> <li>▪ Rituximabtherapie <math>\leq 12</math> Wochen vor Screening</li> <li>▪ chronische Gabe von Immunglobulin i. v. <math>\leq 8</math> Wochen vor Screening</li> </ul> <p><b>erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasmaaustausch, Plasmainfusion</li> </ul>
C10-004	<p>Eculizumab, i. v. als 25–45-minütige Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Woche 1–4 (Induktionsphase): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 900 mg/Woche</li> </ul> </li> <li>▪ ab Woche 5 (Erhaltungsphase): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 1200 mg alle 2 Wochen<sup>h</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eculizumab</li> <li>▪ regelmäßige Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung</li> <li>▪ andere immunsuppressive Therapien<sup>c</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Steroide</li> <li>▫ mTOR-Inhibitoren</li> <li>▫ Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)</li> </ul> </li> <li>▪ chronische Rituximabtherapie <math>\leq 12</math> Wochen vor Screening</li> <li>▪ chronische Gabe von Immunglobulin i. v. <math>\leq 8</math> Wochen vor Screening</li> </ul> <p><b>erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasmaaustausch, Plasmainfusion</li> </ul>

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Vor- und Begleitbehandlung
	a. Infusionsdauer abhängig von der Dosierung	
	b. $\leq 3$ Jahre vor Studienbeginn; bei einer Impfung $< 2$ Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten die Patientinnen und Patienten für 2 Wochen nach der Impfung eine adäquate Antibiotikaprophylaxe erhalten.	
	c. Ausnahmen: als Teil eines etablierten Antiabstoßungsregimes nach Transplantation, bei Antikörpern gegen Komplementfaktoren, die eine immunsuppressive Therapie erforderlich machen, Steroide zur Therapie anderer Erkrankungen als aHUS	
	d. Für Patientinnen und Patienten, die zuvor für $\geq 90$ Tage eine Behandlung mit Eculizumab erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (Kohorte 2) erfolgte die 1. Gabe der Studienmedikation 14 Tage (bei einem Körpergewicht von $\geq 10$ kg) bzw. 21 Tage (bei einem Körpergewicht von $< 10$ kg) nach der letzten Eculizumab-Dosis.	
	e. Die Dosierung wurde in dieser Gewichtsklasse mit Protokoll-Amendment 5 vom 23.08.2018 von 300 mg auf 600 mg erhöht; 2 Patientinnen und Patienten erhielten eine Initialisierungsdosis von 300 mg anstatt von 600 mg, da sie vor der Protokolländerung 5 die initiale Phase der Behandlung durchliefen.	
	f. $\leq 3$ Jahre vor Studienbeginn; bei einer Impfung $< 2$ Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten die Patientinnen und Patienten für 2 Wochen nach der Impfung eine adäquate Antibiotikatherapie erhalten. War eine Impfung nicht möglich, musste die Antibiotikaprophylaxe über den gesamten Behandlungszeitraum erfolgen bis 8 Monate nach der letzten Dosis.	
	g. Patientinnen und Patienten $\leq 2$ Jahre erhielten eine Antibiotikaprophylaxe über den gesamten Behandlungszeitraum.	
	h. Patientinnen und Patienten mit Plasmaaustausch oder -infusion mussten zusätzlich 600 mg Eculizumab als i. v. Infusion erhalten ( $\leq 60$ Minuten nach jedem Plasmaaustausch oder $\leq 60$ Minuten vor je 2 Einheiten Plasmainfusion).	
	aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; mTOR: Mammalian target of rapamycin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; i. v.: intravenös	

**Patientencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien**

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Erwachsene Patientinnen und Patienten		Pädiatrische Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre)	
	311	C10-004	312	C10-003
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab Kohorte 1 <sup>a</sup>	Eculizumab
	N <sup>b</sup> = 58	N <sup>b</sup> = 41	N <sup>b</sup> = 21	N <sup>b</sup> = 22
Geschlecht [w / m], %	67 / 33	68 / 32	52 / 48	45 / 55
Alter zum Zeitpunkt der 1. Infusion (Jahre), MW (SD)	43 (16)	40 (15)	7 (5)	7 (6)
Abstammung <sup>c</sup> , n (%)				
asiatisch	16 (27,6)	1 (2,4)	7 (33,3)	2 (9,1)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (3,4)	2 (4,9)	3 (14,3)	0 (0)
weiß	30 (51,7)	38 (92,7)	10 (47,6)	18 (81,8)
unbekannt	8 (13,8)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)
sonstige	2 (3,4)	0 (0)	1 (4,8)	2 (9,1)
krankheitsbezogene Charakteristika zu Studienbeginn				
Alter zum Zeitpunkt der ersten aHUS-Symptome, MW (SD)	41 (16)	k. A.	6 (4)	k. A.
CKD-Stadium zu Studienbeginn, n (%)				
1	0 (0)	0 (0)	0 (0) <sup>d</sup>	2 (9,1)
2	3 (5,6)	0 (0)	2 (11,1) <sup>d</sup>	2 (9,1)
3a	1 (1,9)	2 (4,9)	1 (5,6) <sup>d</sup>	2 (9,1)
3b	2 (3,7)	6 (14,6)	1 (5,6) <sup>d</sup>	2 (9,1)
4	9 (16,7)	6 (14,6)	8 (44,4) <sup>d</sup>	4 (18,2)
5	39 (72,2)	27 (65,9)	6 (33,3) <sup>d</sup>	10 (45,5)
Nierentransplantation vor Studienbeginn, n (%)	8 (13,8)	9 (22,0)	1 (4,8)	2 (9,1)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Erwachsene Patientinnen und Patienten		Pädiatrische Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre)	
	311	C10-004	312	C10-003
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab Kohorte 1 <sup>a</sup>	Eculizumab
	N <sup>b</sup> = 58	N <sup>b</sup> = 41	N <sup>b</sup> = 21	N <sup>b</sup> = 22
Plasmatherapie in Zusammenhang mit der aktuellen TMA und vor der 1. Dosis der Studienmedikation, n (%)	48 (82,8)	35 (85,4)	6 (28,6)	10 (45,5)
Dialysepflicht zu Studienbeginn, n (%)	30 (51,7)	24 (58,5)	8 (38,1)	11 (50,0)
Thrombozytenzahl (10 <sup>9</sup> /l) zu Studienbeginn				
MW (SD)	118,52 (86,44)	119,1 (66,09)	60,39 (32,61) <sup>d</sup>	87,5 (42,34)
Median [Min; Max]	95,25 [18; 473]	125,0 [16,0; 332,0]	51,25 [14; 125] <sup>d</sup>	91,0 [19,0; 146,0]
LDH-Konzentration (U/l) zu Studienbeginn				
MW (SD)	702,38 (557,96)	492,9 (500,86)	2223,47 (1321,12) <sup>e</sup>	1943,7 (1824,44)
Median [Min; Max]	508,00 [229,5; 3249]	375,0 [131,0; 3318,0]	1963,00 [772; 4985] <sup>e</sup>	1243,5 [282,0; 7164,0]
Hämoglobin (g/l) zu Studienbeginn				
MW (SD)	86,26 (14,87)	88,5 (16,82)	74,42 (17,39) <sup>d</sup>	80,2 (15,30) <sup>e</sup>
Median [Min; Max]	85,00 [60,5; 140]	87,0 [54,0; 131,0]	74,25 [32; 106] <sup>d</sup>	81,0 [41,0; 102,0] <sup>e</sup>
extrarenale Anzeichen und Symptome von aHUS vor der Behandlung, n (%)				
kardiovaskulär	40 (69,0)	k. A.	10 (47,6)	k. A.
pulmonal	26 (44,8)	k. A.	2 (9,5)	k. A.
Zentrales Nervensystem (ZNS)	30 (51,7)	k. A.	9 (42,9)	k. A.
gastrointestinal	36 (62,1)	k. A.	13 (61,9)	k. A.
Haut	17 (29,3)	k. A.	10 (47,6)	k. A.
Skelettmuskulatur	14 (24,1)	k. A.	2 (9,5)	k. A.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Erwachsene Patientinnen und Patienten		Pädiatrische Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre)	
	311	C10-004	312	C10-003
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab Kohorte 1 <sup>a</sup>	Eculizumab
	N <sup>b</sup> = 58	N <sup>b</sup> = 41	N <sup>b</sup> = 21	N <sup>b</sup> = 22
Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung aufgrund von aHUS vor Beginn des Screenings, n (%)	54 (93,1)	k. A.	21 (100)	k. A.
Therapieabbruch, n (%)				
während der initialen Evaluationsperiode	k. A. <sup>f</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (4,5 <sup>g</sup> )
Studienabbruch, n (%)				
während der initialen Evaluationsperiode	k. A. <sup>f</sup>	3 (7,3)	4 <sup>h</sup> (19,0)	2 (9,1 <sup>g</sup> )
<p>a. Die Darstellung erfolgt ausschließlich für komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten, da der pU nur für diese Teilpopulation einen Vergleich gegenüber Eculizumab vorlegt.</p> <p>b. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (&gt; 10 Prozentpunkte).</p> <p>c. Mehrfachnennung möglich</p> <p>d. Angabe basiert auf 18 Patientinnen und Patienten</p> <p>e. Angabe basiert auf 17 Patientinnen und Patienten</p> <p>f. 2 Patientinnen und Patienten wurden nachträglich als für die Studie nicht geeignet erachtet, 2 Patientinnen und Patienten verstarben, 1 Patientin oder 1 Patient brach die Behandlung nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes ab, bei weiteren 4 Patientinnen und Patienten ist unklar, ob ein Therapieabbruch oder ein Studienabbruch vorlag.</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>h. 3 Patientinnen und Patienten wurden nachträglich als für die Studie nicht geeignet erachtet.</p> <p>aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; CKD: chronische Nierenerkrankung; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TMA: thrombotische Mikroangiopathie; U: Einheit; w: weiblich</p>				

Tabelle 13: Medizinische Vorgeschichte der Studienpopulationen<sup>a</sup>: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre)		Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)	
	311	C10-004	312	C10-003
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab Kohorte 1 <sup>b</sup>	Eculizumab
	N = 58	N = 41	N = 21	N = 22
Medizinische Vorgeschichte, n (%)	k. A.	41 (100)	21 (100)	20 (90,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	18 (43,9)	21 (100)	3 (13,6)
Herzerkrankungen	k. A.	9 (22,0)	3 (14,3)	1 (4,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	k. A.	4 (9,8)	5 (23,8)	3 (13,6)
Endokrine Erkrankungen	k. A.	9 (22,0)	1 (4,8)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	22 (53,7)	14 (66,7)	9 (40,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	13 (31,7)	9 (42,9)	2 (9,1)
Erkrankungen des Immunsystems	k. A.	9 (22,0)	2 (9,5)	1 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	15 (36,6)	13 (61,9)	7 (31,8)
Untersuchungen	k. A.	14 (34,1)	7 (33,3)	4 (18,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	21 (51,2)	6 (28,6)	7 (31,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	k. A.	14 (34,1)	4 (19,0)	1 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	17 (41,5)	5 (23,8)	1 (4,5)
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	21 (51,2)	3 (14,3)	2 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k. A.	20 (48,8)	8 (38,1)	4 (18,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	9 (22,0)	8 (38,1)	4 (18,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	9 (22,0)	7 (33,3)	3 (13,6)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	k. A.	25 (61,0)	7 (33,3)	5 (22,7)
Gefäßerkrankungen	k. A.	31 (75,6)	9 (42,9)	7 (31,8)

Tabelle 13: Medizinische Vorgeschichte der Studienpopulationen<sup>a</sup>: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$ Jahre)		Pädiatrische Patienten ( $< 18$ Jahre)	
	311	C10-004	312	C10-003
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab Kohorte 1 <sup>b</sup>	Eculizumab
	N = 58	N = 41	N = 21	N = 22

a. Ereignisse, die bei  $\geq 20$  % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studie aufgetreten sind

b. Die Darstellung erfolgt ausschließlich für komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten, da der pU nur für diese Teilpopulation einen Vergleich gegenüber Eculizumab vorlegt.

k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie



Tabelle 14: Angaben zur Begleitmedikation ( $\geq 20$  % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Ravulizumab (311)

Studie ATC-Klasse	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)
	Ravulizumab N = 58
<b>311</b>	
Gesamt	58 (100)
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)
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)
ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 15: Angaben zur Begleitmedikation ( $\geq 20$  % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Ravulizumab (312, Kohorte 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie ATC-Klasse	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)
	Ravulizumab N = 21
<b>312, Kohorte 1<sup>a</sup></b>	
Gesamt	21 (100)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	16 (76,2)
Anilide	18 (85,7)
Dihydropyridin-Derivate	12 (57,1)
Meningokokken-Impfstoffe	16 (76,2)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	14 (66,7)
Osmotisch wirkende Laxanzien	12 (57,1)
Benzodiazepin-Derivate	9 (42,9)
Elektrolytlösung	11 (52,4)
Klysmen	8 (38,1)
andere Allgemeinanästhetika	8 (38,1)
ACE-Hemmer, rein	8 (38,1)
Glucocorticoide	10 (47,6)
Hydrazinophthalazin-Derivate	8 (38,1)
selektive Immunsuppressiva	6 (28,6)
Sulfonamide, rein	11 (52,4)
Cephalosporine der 1. Generation	7 (33,3)
Histamin-H2-Rezeptorantagonisten	5 (23,8)
HeparinGruppe	9 (42,9)
andere Antianämika	8 (38,1)
Protonenpumpenhemmer	6 (28,6)
Cephalosporine der 3. Generation	10 (47,6)
Vitamin D und Analoga	5 (23,8)
Alpha- und Beta-Adrenozeptorantagonisten	5 (23,8)
Anästhetika zur topischen Anwendung	5 (23,8)
Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	6 (28,6)
Mukolytika	6 (28,6)
natürliche Opium-Alkaloide	5 (23,8)
Phenylpiperidin-Derivate	5 (23,8)
Pneumokokken-Impfstoffe	8 (38,1)
selektive Beta2-Adrenozeptorantagonisten	7 (33,3)
Amide	6 (28,6)
Antibiotika	5 (23,8)
Beta-Lactamase-sensitive Penicilline	6 (28,6)
Influenza-Impfstoffe	9 (42,9)

Tabelle 15: Angaben zur Begleitmedikation ( $\geq 20$  % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Ravulizumab (312, Kohorte 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie ATC-Klasse	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)
	Ravulizumab N = 21
Kombinationen von Penicillinen, einschließlich Beta-Lactamase-Inhibitoren	7 (33,3)
Propionsäure-Derivate	5 (23,8)
Serotonin-5HT3-Rezeptorantagonisten	12 (57,1)
a. komplementinhibitornaive Patientinnen und Patienten	
ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 16: Angaben zu Begleitmedikation ( $\geq 20\%$  der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Eculizumab (C10-004)

Studie ATC-Klasse Wirkstoff <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation n (%)
	Eculizumab N = 41
<b>C10-004</b>	
Gesamt	41 (100)
Alimentäres System und Stoffwechsel	39 (95,1)
Colecalciferol	10 <sup>b</sup> (24)
Esomeprazol Magnesium	13 <sup>b</sup> (32)
Omeprazol	12 <sup>b</sup> (29)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	39 (95,1)
Ciprofloxacin	11 <sup>b</sup> (27)
Phenoxymethylpenicillin	19 <sup>b</sup> (46)
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	11 (26,8)
Blut und blutbildende Organe	38 (92,7)
Darbepoetin alfa	24 <sup>b</sup> (59)
Kardiovaskuläres System	41 (100)
Furosemid	31 <sup>b</sup> (76)
Ramipril	19 <sup>b</sup> (46)
Amlodipin	15 <sup>b</sup> (37)
Urapidil	14 <sup>b</sup> (34)
Amlodipin Besilat	11 <sup>b</sup> (27)
Irbesartan	10 <sup>b</sup> (24)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	13 (31,7)
Nervensystem	34 (82,9)
Paracetamol	24 <sup>b</sup> (59)
Respirationstrakt	20 (48,8)
systemische Hormonpräparate, ohne Sexualhormone und Insuline	22 (53,7)
Prednison	11 <sup>b</sup> (27)
nicht codiert	29 (70,7)
Verschiedenes	17 (41,5)
a. Modul 4 A enthält keine vollständige Auflistung der einzelnen Wirkstoffe der in der Studie berichteten ATC-Klassen, sondern nur eine nicht näher erläuterte Auswahl.	
b. eigene Berechnung	
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 17: Angaben zu Begleitmedikation ( $\geq 20$  % der Patientinnen und Patienten) – Non-RCT, Studie mit Eculizumab (C10-003)

Studie ATC-Klasse Wirkstoff <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation n (%)
	<b>Eculizumab</b> N = 22
<b>C10-003</b>	
Gesamt	21 (95,5)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	21 (95,5)
Phenoxymethylpenicillin	7 (31,8)
Amoxicillin	6 (27,3)
Alimentäres System und Stoffwechsel	19 (86,4)
Calciumcarbonat	6 (27,3)
Blut und blutbildende Organe	16 (72,7)
Heparin	7 (31,8)
Nervensystem	16 (72,7)
Fentanyl	6 (27,3)
Paracetamol	16 (72,7)
Kardiovaskuläres System	15 (68,2)
Amlodipin	13 (59,1)
Furosemid	8 (36,4)
Nifedipin	7 (31,8)
nicht codiert	15 (68,2)
Respirationstrakt	12 (54,5)
Dermatika	9 (40,9)
Muskel- und Skelettsystem	7 (31,8)
systemische Hormonpräparate, ohne Sexualhormone und Insuline	7 (31,8)
Verschiedenes	6 (27,3)
a. Modul 4 A enthält keine vollständige Auflistung der einzelnen Wirkstoffe der in der Studie berichteten ATC-Klassen, sondern nur eine nicht näher erläuterte Auswahl.	
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

## **Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?