

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen.....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug Antikörper
aHUS	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
ASK	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
EK	Erythrozytenkonzentrat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
HAHA	Human anti-human Antikörper
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, engl. international statistical classification of diseases and related health problems, 10. Revision, German modification
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, engl. major adverse vascular event
PD	Pharmakodynamik
Peds-FACIT-F	engl. pediatric functional assessment of chronic illness therapy – fatigue
PIGA	Phosphatidylinositol-Glykan Klasse A
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Germany GmbH
Kontaktperson:	Antje Emmermann
Anschrift:	Landsberger Straße 300 80678 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ravulizumab
Handelsname:	Ultomiris®
ATC-Code:	L04AA43
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38391
Pharmazentralnummer (PZN)	15246480 für eine Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL ^a 16842132 für eine Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL 16842149 für eine Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL
ICD-10-GM-Code	D59.5 Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie [Marchiafava-Micheli] Excl.: Hämoglobinurie o.n.A. (R82.3)
Alpha-ID	I118135 Marchiafava-Micheli-Anämie I81931 Marchiafava-Micheli-Syndrom I1871 Nächtliche Hämoglobinurie I91808 Nächtliche paroxysmale Hämaturie I97388 Nächtliche paroxysmale Hämoglobinämie I1869 Nächtliche paroxysmale Hämoglobinurie I118016 PNH [Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie]
a: Die Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL wird voraussichtlich ab Ende des Jahres 2021 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar sein.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, (ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	01.09.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Ultomiris[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):</p> <p>(i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,</p> <p>(ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).</p>	02.07.2019
<p>Ultomiris[®] wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	26.06.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Eculizumab (Soliris®)

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

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat für den Wirkstoff Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der PNH bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) nicht stattgefunden. Im Anwendungsgebiet der PNH bei erwachsenen Patienten fand bereits eine frühe Nutzenbewertung statt (Verfahrensnummer 476). Für dieses Verfahren erfolgte ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-223) nach § 8 AM-NutzenV, in welchem Eculizumab vom G-BA für das Anwendungsgebiet PNH als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Derzeit ist neben Ravulizumab der Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris®, Alexion Europe SAS) die einzige andere in Deutschland zugelassene spezifische medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im Anwendungsgebiet PNH. Der klinische Nutzen wurde bei PNH-Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie der Patienten. Eine nicht-medikamentöse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung, die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Zur Behandlung der hämolytischen PNH wird Eculizumab bei symptomatischen Patienten unabhängig vom Alter sowohl von deutschen als auch internationalen Experten empfohlen. Auch die aktuelle medizinische Leitlinie für PNH der DGHO empfiehlt Eculizumab oder Ravulizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen als Standardtherapie zur Behandlung aller symptomatischen hämolytischen PNH-Patienten, insbesondere bei Komplikationen wie Hämolyse-bedingtem Transfusionsbedarf, nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiertes Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der einarmigen, offenen klinischen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304, in der pädiatrische PNH-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie der einarmigen, offenen klinischen Phase 1/2-Studie M07-005, in der pädiatrische PNH-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab therapiert wurden. Der Zusatznutzen von Ravulizumab bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit wurde in einem deskriptiven Vergleich mit Eculizumab bewertet. Dafür wurden die Ergebnisse der zu Studienbeginn Komplementinhibitor-naiven Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 und der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation der Studie M07-005 gegenübergestellt. Zusätzlich gab es in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine zweite Kohorte pädiatrischer Patienten, welche zuvor für mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden war. Anhand dieser Kohorte 2 wurde zusätzliche Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab generiert. Für diese Kohorte 2 liegen jedoch keine adäquaten Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, sodass die Ergebnisse der Kohorte 2 im Nutzendossier ergänzend deskriptiv dargestellt wurden.

Eine Übersicht aller im Nutzendossier eingeschlossenen Endpunkte ist in Tabelle 1-7 zu finden. Für den deskriptiven Vergleich wurden die Endpunkte herangezogen, die sowohl in der Ravulizumab-Studie als auch in der Eculizumab-Studie erhoben wurden. Endpunkte, welche nur in der Studie ALXN1210-PNH-304 erhoben wurden, wurden ergänzend zur Beschreibung der Wirksamkeit von Ravulizumab dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	X
Morbidität	Hämolyse	Veränderung des LDH-Spiegels	X ²	X ²
		Patientenanteil mit LDH-Normalisierung	X ²	–
	Durchbruchhämolyse	Inzidenz von Durchbruchhämolyse	X ²	X ^V
	Transfusionsvermeidung	Gesamtzahl transfundierter EK	X ²	X ^V
		Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X ²	–
	Hämoglobin-Stabilisierung	Veränderung des Hämoglobin-Spiegels	X ²	–
		Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung	X ²	–
	Fatigue	Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes	X ²	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert	X ²	–
	Lebensqualität	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X
PK/ PD Parameter^a	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X ¹	X ¹
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X ¹	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X¹: primärer Endpunkt; X²: sekundärer Endpunkt; X^V: andere Variable.
a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.
ADA: Anti-drug Antikörper; EK: Erythrozytenkonzentrate; UE: Unerwünschtes Ereignis; HAHA: Human anti-human Antikörper; LDH: Laktatdehydrogenase; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; SUE: Schwerwiegendes UE.

Hämolyse

Zur Baseline war noch bei keinem der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) ein annähernd normalisierter Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel ($LDH \leq 1,5$ -fach ULN) beobachtet worden. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Woche 26, Tag 183) erreichten in der Kohorte 1 75 % der Patienten (3/4 Patienten) eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration und zeigten somit klinisch keine hämolytische Aktivität mehr, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber der Baseline entspricht. In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2), in welcher zu Beginn der Studie 87,5 % der Patienten (7/8 Patienten) bereits eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration aufwiesen, lag an Tag 183 der Studie bei 85,7 % der Patienten (6/7 Patienten) und somit in vergleichbarem Maß eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels vor. Der Anteil an Patienten mit annähernder Normalisierung des LDH-Spiegels und somit ohne klinisch relevante hämolytische Aktivität konnte nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab stabil gehalten werden. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt. Zusammenfassend dargelegt, wurde bei der Mehrzahl der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab eine klinisch relevante Hämolyse verhindert.

Durchbruchhämolysen

In der Studie ALXN1210-PNH-304 zeigte kein Komplementinhibitor-naiver Patient (Kohorte 1; 0/4 Patienten; 0 %) unter der Therapie mit Ravulizumab bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Woche 26) eine Durchbruchhämolyse. Gleichermäßen wurde auch bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 dieser Studie keine Durchbruchhämolyse festgestellt (0/8 Patienten; 0 %). In der Studie M07-005 wurde unter der Behandlung mit Eculizumab bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 12) ebenfalls bei keinem Patienten (0/7 Patienten; 0 %) eine Durchbruchhämolyse beobachtet. Durchbruchhämolysen können einen lebensbedrohlichen Zustand des Patienten hervorrufen. In Bezug auf Durchbruchhämolysen ist die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab in gleicher Weise hoch und vollumfänglich beständig.

Transfusionsvermeidung

Transfusionen stellen eine häufige supportive Behandlungsmaßnahme bei PNH-Patienten dar. Eine Transfusionsvermeidung verringert somit die Behandlungslast der Patienten. Unter der Behandlung mit Ravulizumab zeigten 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) sowie alle mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) eine Transfusionsvermeidung bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode. Trotz des längeren Beobachtungszeitraums von 26 Wochen in der Studie ALXN1210-PNH-304 gegenüber der Beobachtungsdauer von 12 Wochen in der Studie M07-005 wurden in der Ravulizumab-Studie absolut betrachtet weniger Erythrozytenkonzentrat (EK)-Einheiten verabreicht (ALXN1210-PNH-304: 5 EK-Einheiten bei N = 12; M07-005: 9 EK-Einheiten bei N = 7). Zudem wurden nach theoretischer Normierung bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten sowie auch bei der Gesamtkohorte unter Ravulizumab-Therapie deutlich weniger EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche transfundiert als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es zeigt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich daher ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Eculizumab-Therapie im Endpunkt Transfusionsvermeidung.

Hämoglobin-Stabilisierung

Die Hälfte der Patienten der Kohorte 1 (2/4 Patienten; 50 %; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) erreichte bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf. Zudem konnte zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 75 % (6/8 Patienten; 95 %-KI = [34,9; 96,8]) der Patienten der Kohorte 2 eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf festgestellt werden. Somit bestanden in beiden Kohorten unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Anzeichen für eine Hämolyse-bedingte Anämie bei den Patienten. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt.

Fatigue

Es zeigte sich in der Ravulizumab-Studie trotz der bereits zur Baseline geringen Ausprägung von Fatigue bei den Patienten beider Kohorten, sowohl Komplementinhibitor-naiver als auch mit Eculizumab vorbehandelter Patienten, eine weitere effektive Verringerung von Fatigue. Ab der Studienvisite an Tag 15 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wiesen unter der Behandlung mit Ravulizumab 50 % der Patienten der Kohorte 1 (2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Fatigue auf, gemessen anhand einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Baseline. Diese Patienten besaßen somit eine spürbare Linderung ihrer Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab. In Kohorte 2 war ab Tag 127 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 25 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]) eine klinisch relevante Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline zu beobachten. Dieser Endpunkt wurde in der Studie M07-005 nicht erhoben.

Sicherheit

Im deskriptiven Vergleich berichteten Patienten sowohl in der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 als auch in der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie M07-005 von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (UE). In der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 traten dabei bei 83,3 % der Patienten der Gesamtpopulation (10/12 Patienten) insgesamt 47 UE auf. Darüber hinaus wurden 7 schwerwiegende UE (SUE) bei insgesamt 25 % der Patienten (3/12 Patienten) der Studie dokumentiert. Keines der SUE wurde vom Prüfarzt als mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Bei 75 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (3/4 Patienten) der Kohorte 1 wurde unter Behandlung mit Ravulizumab mindestens ein UE beobachtet. Lediglich eines dieser Ereignisse wurde als wahrscheinlich therapieassoziiert eingeschätzt (1/4 Patienten; 25 %), während 12 Ereignisse (3/4 Patienten; 75 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Bei 87,5 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (7/8 Patienten) der Kohorte 2 traten insgesamt 34 UE auf. Nur 5 dieser Ereignisse (3/8 Patienten; 37,5 %) standen laut Einschätzung des Prüfarztes möglicherweise im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenhang mit der Therapie unter Ravulizumab. Insgesamt wurden 29 UE in Kohorte 2 (7/8 Patienten; 87,5 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt.

Im Vergleich dazu traten bei allen Patienten (7/7 Patienten; 100 %) der Studie M07-005 über die 12-wöchige Behandlungsphase insgesamt 69 UE auf. Ein Zusammenhang mit der Therapie unter Eculizumab wurde bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) als wahrscheinlich eingeschätzt, bei 42,9 % der Patienten (3/7 Patienten) lag laut Einschätzung des Prüfarztes ein möglicher Zusammenhang vor. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) insgesamt 12 SUE beobachtet. Hiervon wurden die SUE eines Patienten (1/7 Patienten; 14,3 %) als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

Damit traten über die 26 Wochen der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Ravulizumab-Therapie deutlich weniger UE und SUE auf als in den 12 Wochen der Behandlungsphase der Studie M07-005 unter der Behandlung mit Eculizumab. Zudem wurden unter der Behandlung mit Eculizumab bei deutlich mehr Patienten UE als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet. Die häufigsten UE bei Behandlung mit einem der beiden Komplementinhibitoren waren Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Fieber, Infektion der oberen Atemwege und Husten.

Es kam in keiner der beiden Studien zu Meningokokken-Infektionen, welche im Zusammenhang mit der Behandlung eines Komplementinhibitors aufgrund eines erhöhten Risikos als ein UE von besonderem Interesse gewertet wurden. Sowohl unter der Behandlung mit Ravulizumab wie auch unter der Therapie mit Eculizumab traten zudem keine als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzten schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) auf. In beiden Studien traten keine Todesfälle auf.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Es handelt sich bei PNH, insbesondere bei Kindern, um eine sehr seltene Erkrankung. Infolgedessen ist die Generierung klinischer Evidenz deutlich erschwert, sodass zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab aufgrund der damit einhergehenden begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern lediglich einarmige, offene klinische Studien zur Verfügung standen. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der Studie ALXN1210-PNH-304, in welcher pädiatrische PNH-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie der Studie M07-005, in der pädiatrische PNH-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden.

Die Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 mit einer initialen Evaluationsperiode von 26 Wochen wurde in einem deskriptiven Vergleich der Eculizumab-Studie M07-005, die eine Behandlungsphase von 12 Wochen aufweist, gegenübergestellt. Trotz dieser Abweichung im Studiendesign besteht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 dennoch eine ausreichende Vergleichbarkeit hinsichtlich ihrer generell hohen Studienqualität, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschlusskriterien und der verglichenen validen und patientenrelevanten Endpunkte. Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der best verfügbaren Evidenz einzureichen. Dieser Anforderung ist die Alexion Pharma Germany GmbH mit der im diesem Nutzendossier vorgelegten Evidenz nachgekommen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

PNH ist eine sehr seltene, schwerwiegende und chronisch verlaufende Erkrankung, für die immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine zuverlässige und individualisierte Therapie besteht, die die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt. Dabei ist eine langanhaltende Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher Bestandteil, um Durchbruchhämolyse vorzubeugen und eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen sowie Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern. In der Erhaltungstherapie erlaubt die Behandlung mit Ravulizumab eine jährliche Reduktion der Anzahl der nötigen Infusionen um etwa 77 % gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Patient bekommt in der Erhaltungstherapie statt alle 2 Wochen (bei einem Körpergewicht > 10 kg) eine Infusion mit Eculizumab nur noch alle 8 Wochen bei einem Körpergewicht ab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

20 kg (bzw. alle 4 Wochen mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg bis < 20 kg) eine Infusion mit Ravulizumab.

Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1 (Ravulizumab) und M07-005 (Eculizumab), in denen jeweils Komplementinhibitor-naive, pädiatrische Patienten untersucht wurden, erwiesen sich die beiden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab im Hinblick auf die Endpunkte Hämolyse (Normalisierung des LDH-Spiegels), Durchbruchhämolyse und Transfusionsvermeidung sowie, ergänzend für die Ravulizumab-Studie dargestellt, die Hämoglobin-Stabilisierung und Fatigue (Instrument Peds-FACIT-F) als hoch wirksam. Es zeigte sich zudem für beide Komplementinhibitoren ein gutes Sicherheitsprofil.

In Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden pädiatrische Patienten untersucht, welche zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren. Wie durch die Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wiesen die Patienten dieser Kohorte bereits zur Baseline nur eine leichte Symptomatik auf. Auch unter der Behandlung mit Ravulizumab konnte bei allen erhobenen Endpunkten weiterhin eine stabile Kontrolle der Symptome oder aber sogar eine geringe numerische Verbesserung des jeweiligen Merkmals bei hoher Sicherheit von Ravulizumab erreicht werden.

Insgesamt ist die Wirksamkeit von Ravulizumab und Eculizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten gleichermaßen hoch. Außerdem wurde in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (Eculizumab) für beide Komplementinhibitoren ein gutes Sicherheits- sowie Toleranzprofil gezeigt. Für Ravulizumab besteht dabei ein numerischer Vorteil für einzelne Sicherheitsendpunkte, da in einem vergleichsweise längeren Beobachtungszeitraum von 26 Wochen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen weniger unerwünschte Ereignisse (UE) und weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) beobachtet wurden. Zudem wurden unter der Behandlung mit Eculizumab laut Einschätzung des Prüfarztes bei mehr Patienten UE als im Zusammenhang mit der Medikation stehend gewertet. Es wurde aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße jedoch weder für die Endpunkte der Morbidität noch der Sicherheitsendpunkte eine statistische Testung vorgenommen. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ist für die Population der pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre) damit formal nicht belegt. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch die durch die Seltenheit von PNH, insbesondere bei Kindern, bedingten geringen Patientenzahlen zu berücksichtigen. Zusammenfassend sieht die Alexion Pharma Germany GmbH somit einen Zusatznutzen von dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab als nicht belegt.

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

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

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

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) oder auch Marchiafava-Micheli-Syndrom ist eine erworbene, sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie äußert sich in einer chronisch verlaufenden hämolytischen Anämie, die durch eine anhaltende intravaskuläre Hämolyse mit wiederkehrenden Exazerbationen charakterisiert ist. In Ergänzung zu der Hämolyse kann eine ausgeprägte Tendenz zur Ausbildung venöser und arterieller Thrombosen auftreten und unbehandelt führt dies zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten. Ursächlich für die Entstehung einer PNH sind somatische Mutationen des Gens für Phosphatidylinositol-Glykan Klasse A (PIGA) auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen sowie die Expansion, d.h. positive Selektion dieser mutierten Stammzellen (PNH-Klon). Durch die erworbene Mutation kommt es zu einem Verlust des Glykosylphosphatidylinositol (GPI) Ankerproteins, das u.a. wichtige Komplement-inhibierende Proteine an der Oberfläche von Zellen verankert, und dadurch zu einem unkontrollierten Angriff des Komplementsystems auf Blutzellen führt, wobei insbesondere Erythrozyten betroffen sind.

Das mediane Alter bei einer PNH-Diagnose liegt bei 33 Jahren, jedoch tritt die Erkrankung bei Menschen jeden Alters auf. Das mediane Alter bei Diagnose im hier betrachteten Anwendungsgebiet pädiatrischer Patienten (< 18 Jahre) mit hämolytischer PNH beträgt 14,7 Jahre. Vermutlich sind das Alter bei Erstmanifestation sowie der klinische Verlauf der Erkrankung von dem Zeitpunkt und der Art der somatischen Genmutation abhängig. Da es sich um ein erworbenes Leiden handelt, ist der Anteil an pädiatrischen Patienten mit hämolytischer PNH sehr gering und liegt unterhalb von 5 %. Die Ethnizität der Patienten hat keinen Einfluss auf die Krankheit, denn PNH tritt weltweit auf und ist nicht auf bestimmte Regionen oder Ethnizitäten beschränkt. Die Erkrankung tritt sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten auf. Basierend auf Daten des internationalen PNH-Registers, waren etwa 66 % der eingeschlossenen pädiatrischen Patienten mit einer hämolytischen PNH weiblich.

PNH äußert sich bei pädiatrischen Patienten im Allgemeinen in vielfältigen und in ihrer Ausprägung heterogenen Manifestationen wie (vor Beginn ihrer Eculizumab-Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fatigue (78 %), Hämoglobinurie (56 %), eine Vorgeschichte von Thrombosen (9 %) oder Dysphagie (11 %). Die Belastung durch abdominelle Schmerzen ist bei pädiatrischen Patienten in ihrer Häufigkeit sehr ausgeprägt (56 %).

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet ist Ravulizumab zur Therapie erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren zuvor beschriebenen klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen (z.B. Fatigue, abdominelle oder Brustschmerzen, Hämoglobinurie oder ein thrombotisches Ereignis), oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

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

Eine generelle kurative Therapie für PNH ist nicht verfügbar. Supportiv können verschiedene, jedoch meist lediglich symptomatisch wirkende Maßnahmen zur Linderung der akuten oder chronischen Hämolyse ergriffen werden, wie Erythrozyten-Transfusionen, oder Antikoagulanzen zur Prävention thrombotischer Komplikationen.

Durch die Verfügbarkeit von Eculizumab als Standardtherapie in Kombination mit supportiven Maßnahmen wurde die Prognose der PNH-Patienten grundlegend und in hohem Maße verbessert. Unter Behandlung mit Eculizumab sind Morbidität und Mortalität bei PNH-Patienten deutlich gesunken. Durch die Halbwertszeit von Eculizumab von $11,3 \pm 3,4$ Tagen bei Patienten mit PNH benötigen diese jedoch häufige Infusionen, um die Inhibition des Komplementsystems zu gewährleisten. Diese zeitintensive Therapie führt zu einer hohen Belastung durch die Behandlung mit umfassenden Einschränkungen des alltäglichen Lebens der Patienten sowie einem wesentlich größeren Risiko infusionsassoziiierter Komplikationen.

Die Halbwertszeit von Ravulizumab ist mit $49,7 \pm 8,9$ Tagen bei PNH-Patienten im Vergleich zu Eculizumab deutlich verlängert. Dadurch vervielfacht sich das Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase von zwei Wochen unter Eculizumab-Therapie auf acht Wochen bei einem Körpergewicht der Patienten ab 20 kg (bzw. auf vier Wochen bei einem Körpergewicht zwischen 10 kg und < 20 kg) bei einer Behandlung mit Ravulizumab. Durch die erhebliche Reduktion der Infusionsgabe um meist etwa 77 % sind eine Senkung der behandlungsbedingten Belastung und dadurch eine erhöhte Therapieakzeptanz und Lebensqualität der Patienten zu erwarten.

Zudem stellt die körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab gegenüber Eculizumab auch oberhalb eines Körpergewichtes von 40 kg einen individualisierten Therapieansatz dar,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der zu einer sofortigen, vollständigen and kontinuierlich stabilen Inhibition des Komplementsystems während der Behandlung führt. Darüber hinaus zeigte sich eine vergleichbare hohe Wirksamkeit der beiden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab bei pädiatrischen Patienten. Zudem konnte in dem Vergleich der beiden pädiatrischen Studien zumindest in Bezug auf die Gesamtbetrachtung der Inzidenz unerwünschter Ereignisse ein sogar noch verbessertes Sicherheitsprofil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab festgestellt werden.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	0 – 34
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit behandlungsbedürftiger hämolytischer PNH laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet	Kein Zusatznutzen belegt	0 – 34
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Erhaltungstherapie) ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	Kosten für Ultomiris® für 13 Behandlungen à 600 mg: 136.866,08 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	Kosten für Ultomiris® für 6 Behandlungen à 2.100 mg: 221.091,36 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg	Kosten für Ultomiris® für 6 Behandlungen à 2.700 mg: 284.260,32 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 40 kg bis < 60 kg	Kosten für Ultomiris® für 6 Behandlungen à 3.000 mg: 315.844,80 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 60 kg bis < 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 6 Behandlungen à 3.300 mg: 347.024,70 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: ≥ 100 kg	Kosten für Ultomiris® für 6 Behandlungen à 3.600 mg: 378.609,18 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand des in der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021) gelisteten Preises.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Erhaltungstherapie) ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Ecilizumab (Soliris [®])	Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 10 kg bis < 20 kg	Kosten für Soliris [®] für 26 Behandlungen à 300 mg: 144.059,50 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Ecilizumab (Soliris [®])	Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 20 kg bis < 30 kg	Kosten für Soliris [®] für 26 Behandlungen à 600 mg: 288.119,00 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Ecilizumab (Soliris [®])	Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: 30 kg bis < 40 kg	Kosten für Soliris [®] für 26 Behandlungen à 900 mg: 432.178,50 €
A	Pädiatrische Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Ecilizumab (Soliris [®])	Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Körpergewicht: ≥ 40 kg	Kosten für Soliris [®] für 22 – 30 Behandlungen à 900 mg ^c : 365.689,50 € – 498.667,50 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand des in der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021) gelisteten Preises.</p> <p>c: Die Spanne der Behandlungen errechnet sich anhand eines Dosierungsintervalls in der Erhaltungsphase von 14 ± 2 Tagen in Anlehnung an den G-BA Beschluss sowie Tragende Gründe aus dem Jahr 2020 für die Population von erwachsenen PNH-Patienten.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Ravulizumab (Ultomiris®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer 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 erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von < 18 Jahren) mit PNH besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten. Die Erhaltungsdosen werden jeweils im Abstand von 8 Wochen (im Abstand von 4 Wochen bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg) verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden. Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend werden Erhaltungsdosen auf der Grundlage eines körpergewichtsbasierten Dosierungsschemas ab zwei Wochen nach der Initialdosis gegeben.

PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, sofern das Absetzen von Ravulizumab nicht klinisch angezeigt ist.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung 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.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2 µm-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Ravulizumab 300 mg/30 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht mit Ravulizumab 300 mg/3 mL oder 1.100 mg/11 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden. Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Ravulizumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 100 mg/mL (Durchstechflaschen zu 3 mL und 11 mL) muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 25 bis 75 Minuten, abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird. Ravulizumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 10 mg/mL (Durchstechflasche zu 30 mL) muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 77 bis 194 Minuten, abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfeempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht. Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Immunisierung

Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit PNH mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen. Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung, wie z. B. Hämolyse, verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden. Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen.

Sonstige systemische Infektionen

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung, daher kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und bekapselte Bakterien verursachte Infektionen kommen. Es wurden schwerwiegende Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen.

Behandlungsabbruch bei PNH

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Gebärfähige Frauen***

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor. Humanes IgG (Immunglobulin G) passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Reproduktionstoxizität vor. Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch übergehen und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, sollte das Stillen während und bis 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen nicht-klinischen Studien zur Fertilität mit Ravulizumab durchgeführt.

Nebenwirkungen*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die häufigsten Nebenwirkungen (mit der Häufigkeitsangabe sehr häufig) sind Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Nasopharyngitis und Kopfschmerz. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis.

Risikomanagement-Plan

In Tabelle 1-13 sind die wichtigsten Risiken und fehlenden Informationen in der Therapie mit Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt.

Tabelle 1-13: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Meningokokkeninfektion
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab • Immunogenität • Schwerwiegende Infektionen • Maligne Erkrankungen und hämatologische Abnormalitäten
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

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 sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ravulizumab vermarktet wird, ein System für einen kontrollierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel-Vertrieb etabliert ist, das über das Maß von routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus geht.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich vor der Markteinführung/Anwendung von Ravulizumab mit den zuständigen nationalen Behörden der einzelnen Mitgliedstaaten über Inhalt und Format des Programms hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und andere Aspekte des Programms – abzustimmen. Das Programm hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes zielt auf die Schulung und Anleitung von Ärzten/Patienten in Hinblick auf Erkennung engmaschiger Überwachung und/oder ein ordnungsgemäßes Management von ausgewählten Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit Ravulizumab.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ravulizumab vermarktet wird, alle Patienten und alle Ärzte, die Ravulizumab voraussichtlich verschreiben, ausgeben oder anwenden, Zugang zu folgenden über Fachverbände vertriebenen Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten: Schulungsmaterialien für Ärzte, Informationspaket für Patienten. Vor der Ausgabe des Produktes müssen zudem folgende Anforderungen erfüllt sein: Vorlage einer schriftlichen Bestätigung über die Impfung des Patienten gegen alle vorhandenen Meningokokken-Serotypen von *N. meningitidis* und/oder einer prophylaktischen Antibiotikabehandlung entsprechend der nationalen Impfleitlinie.

Es gibt keine weiteren Studien, die Bedingungen der Zulassung oder spezifische Auflagen für Ultomiris® sind. Als zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz dienen u.a. das PNH-Register (M07-001).