

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Ravulizumab (Ultomiris®)*

Alexion Pharma Germany GmbH

### **Modul 3 A**

*Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie  
in pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre)*

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

Stand: 27.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	61
3.3.2 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	69
3.3.4 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	114

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Dosierungsschema von Eculizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis zur Behandlung der PNH (67) .....	30
Tabelle 3-2: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (57) .....	33
Tabelle 3-3: Übersicht über die Dosierungsfrequenz bzw. die Häufigkeit der Infusionsgabe pro Behandlungsjahr .....	35
Tabelle 3-4: Weltweite Prävalenz der PNH .....	37
Tabelle 3-5: Deutsche Quellen zur Anzahl der Patienten mit PNH .....	38
Tabelle 3-6: Landesspezifische Prävalenzen der PNH .....	39
Tabelle 3-7: Inzidenz von PNH (weltweit und länderspezifisch) .....	42
Tabelle 3-8: Anzahl der Studienteilnehmer im internationalen PNH-Register.....	44
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (107) .....	46
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (107) .....	47
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	70
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	71
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-19: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1) .....	75
Tabelle 3-20: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Eculizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (4) .....	76
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (8) .....	77

Tabelle 3-22: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen mit PNH .....	90
Tabelle 3-23: Infusionsrate für Dosen von Ravulizumab 300 mg/3 mL und 1.100 mg/11 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung .....	91
Tabelle 3-24: Infusionsrate für Dosen von Ravulizumab 300 mg/30 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	92
Tabelle 3-25: Nebenwirkungen .....	96
Tabelle 3-26: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	104
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	104
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	111

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Klassifizierung einer PNH nach dem Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie gemäß der medizinischen Leitlinie der DGHO (12). .....	16
Abbildung 3-2: Hämoglobinurie: Die dunkle Färbung des Morgenurins, ist das namensgebende Kennzeichen der PNH (44). .....	24

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AChR	Acetylcholinrezeptor
aHUS	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AQP4	anti-Aquaporin-4
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMD	Knochenmarkserkrankungen, (engl.) bone marrow disease
DAF	(engl.) decay accelerating factor
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	gute klinische Praxis, (engl.) good clinical practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	refraktäre generalisierte Myasthenia gravis
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
HDA	hohe Krankheitsaktivität, (engl.) high disease activity
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD	(engl.) international statistical classification of diseases and related health problems
IgG	Immunglobulin G
IPIG	(engl.) International PNH Interest Group
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	Membranangriffskomplex, (engl.) membrane attack complex
MAVE	Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, (engl.) major adverse vascular event
MIRL	(engl.) membrane inhibitor of reactive lysis
NCT	(engl.) national clinical trial
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
NO	Stickstoffmonoxid
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrat

nSAA	Nicht-schwere aplastische Anämie, (engl.) non-severe aplastic anemia
OeGHO	Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie
PIGA	Phosphatidylinositol-Glykan Klasse A
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
SAA	Schwere aplastische Anämie, (engl.) severe aplastic anemia
SGB	Sozialgesetzbuch
SGH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
SGMO	Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie
ULN	Obergrenze des Normalbereichs, (engl.) upper limit of normal
VerfO	Verfahrensordnung
vSAA	Sehr schwere aplastische Anämie, (engl.) very severe aplastic anemia

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Ravulizumab ist 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 klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). Ravulizumab ist

bereits seit 2019 zur Behandlung von Erwachsenen mit PNH zugelassen. Im Rahmen der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Indikationserweiterung findet es nun ebenfalls Anwendung zur Therapie von pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahren), was das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt.

Ravulizumab wird des Weiteren angewendet zur Behandlung von (1):

- 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.

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

- Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.
- Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS).

Darüber hinaus wird Eculizumab angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit (2):

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

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat für den Wirkstoff Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der PNH bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahren) nicht stattgefunden.

Im Anwendungsgebiet der PNH bei erwachsenen Patienten fand bereits eine frühe Nutzenbewertung statt (Verfahrensnummer 476) (3). Für dieses Verfahren erfolgte ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-223) nach § 8 AM-NutzenV, in welchem Eculizumab vom G-BA als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurde. Auf die Beratungsanforderung 2018-B-223 wird im folgenden Abschnitt Bezug genommen (4).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist Eculizumab. Im Folgenden ist die Zweckmäßigkeit von Eculizumab als Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab anhand der Kriterien 1 bis 4 zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erläutert.

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

Gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (5):

- 1) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2) Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.
- 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### *Zu Kriterium 1*

Derzeit ist neben Ravulizumab der Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS) die einzige andere in Deutschland zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im Anwendungsgebiet PNH (1, 2). Eculizumab wurde 2007 EU-weit als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für die Behandlung von Erwachsenen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) zugelassen. Im Jahr 2013 folgte die entsprechende EU-weite Zulassung von Eculizumab für Kinder und Jugendliche mit PNH (6). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (2). Eculizumab wirkt als C5-Komplementinhibitor und wird gemäß der Zulassung außerdem zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit aHUS sowie zur Behandlung von refraktärer gMG bei AChR-Antikörperpositiven erwachsenen Patienten wie auch der NMOSD bei erwachsenen Patienten, die AQP4-Antikörper positiv sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, angewendet (2).

### *Zu Kriterium 2*

Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht (7).

### *Zu Kriterium 3*

In dem zugrundeliegenden Anwendungsgebiet für pädiatrische PNH-Patienten liegen bislang keine Nutzenbewertungen einer Arzneimittelanwendung oder nicht-medikamentösen Behandlung durch den G-BA vor.

### *Zu Kriterium 4*

Ravulizumab wird, wie zuvor beschrieben, angewendet zur zielgerichteten Therapie von PNH erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). Somit umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet nur symptomatische Patienten mit einer diagnostizierten PNH, welche vor ihrer Behandlung mit einem Komplementinhibitor klinische Symptome einer Hämolyse aufweisen bzw. aufgewiesen haben. Für pädiatrische PNH-Patienten mit klinischen Symptomen einer Hämolyse ist neben Ravulizumab ausschließlich der Komplementinhibitor Eculizumab spezifisch zugelassen. Der klinische Nutzen von Eculizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PNH wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (8) (9) (10) (11) (2). Zur Behandlung der PNH wird Eculizumab sowohl von deutschen als auch internationalen Experten empfohlen (12-15). Auch die aktuelle medizinische Leitlinie für PNH der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie (SGH) und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) 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 (7). Für PNH-Patienten mit einer begleitend auftretenden, schweren Knochenmarkserkrankung (bspw. einer schweren aplastischen Anämie) sind Komplementinhibitoren wie Ravulizumab oder Eculizumab hingegen nicht indiziert, da hier die Therapie der Knochenmarkserkrankung im Vordergrund steht (16). Eine im Kontext einer schweren Knochenmarkserkrankung möglicherweise durchzuführende allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, da diese für die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab nicht angewendet wird.

Laut der Produktinformation von Eculizumab ist der klinische Nutzen bei PNH-Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen (2). Innerhalb der pivotalen Studie ALXN1210-PNH-304 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten galten diese Kriterien zur Baseline (vor der ersten Ravulizumab-Infusion) für den Einschluss der Komplementinhibitor-naiven Kohorte. Einschlusskriterien waren somit unter anderem ein um  $\geq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs (engl. upper limit of normal, ULN) erhöhter Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel sowie das Vorliegen definierter PNH-Symptome (17). Zwei Drittel der Teilnehmer dieser Studie wurden jedoch bereits zuvor mit Eculizumab behandelt (Eculizumab-vorbehandelte Kohorte), sodass das Vorliegen von erhöhten LDH-Werten und PNH-Symptomen als Zeichen einer bestehenden Hämolyse für diese Patienten kein Einschlusskriterium darstellte. Zusätzlich zur Therapie mit Ravulizumab wurden außerdem in der klinischen Studie supportive Therapieoptionen gemäß der medizinischen Leitlinie eingesetzt (7).

In der früheren Nutzenbewertung (Verfahrensnummer 476) mit vorausgegangenem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-223) nach § 8 AM-NutzenV in dem Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit PNH wurde Eculizumab vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (3, 4, 18, 19). Wie zuvor dargelegt, sieht Alexion in dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechende Bedingungen gegeben und wählt daher Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie, da es gemäß der Zulassung im Indikationsgebiet neben Ravulizumab die einzige andere medikamentöse Behandlungsoption der hämolytischen PNH bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahren) darstellt (1, 2). Außerdem wird in der medizinischen Leitlinie der DGHO zur Behandlung aller Patienten mit symptomatischer (hämolytischer) PNH, bei denen eine chronische Hämolyse, eine hämolytische Krise oder eine Thromboembolie vorliegt, Eculizumab empfohlen (7).

Zusammenfassend betrachtet ist Eculizumab als Standardtherapie zur Behandlung von hämolytischen PNH-Patienten, einschließlich pädiatrischer Patienten (< 18 Jahre) im deutschen Versorgungskontext etabliert. Aus Sicht von Alexion stellt Eculizumab somit die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab dar.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Anwendungsgebiete von Ravulizumab und Eculizumab wurden den entsprechenden Produktinformationen entnommen (1, 2). Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2018-B-223) mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen PNH-Patienten wurden herangezogen (4).

Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet PNH bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahren) eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten vorgenommen. Die Suche nach Fachpublikationen wurde in der Datenbank PubMed durchgeführt. Für diese Suche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „paroxysmal nocturnal hemoglobinuria“, „Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie“, „PNH“, „Marchiafava-Micheli syndrome“.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
2. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation, Stand: 09.09.2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-223: Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 28.08.2021.
6. European Medicines Agency. Soliris - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2021.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2019.

8. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1544-50.
9. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-70.
10. Urbano-Ispizua Á, Kulasekararaj AG, Bartels M, Patriquin CJ, Hoehsmann B, Maschan AA, et al. Efficacy of Eculizumab in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the International PNH Registry. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3614.
11. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
12. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
13. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-9.
14. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-73.
15. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-72.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinie: Aplastische Anämie (AA)*. 2018.
17. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2020.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2018-B-223 Ravulizumab. 2019.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

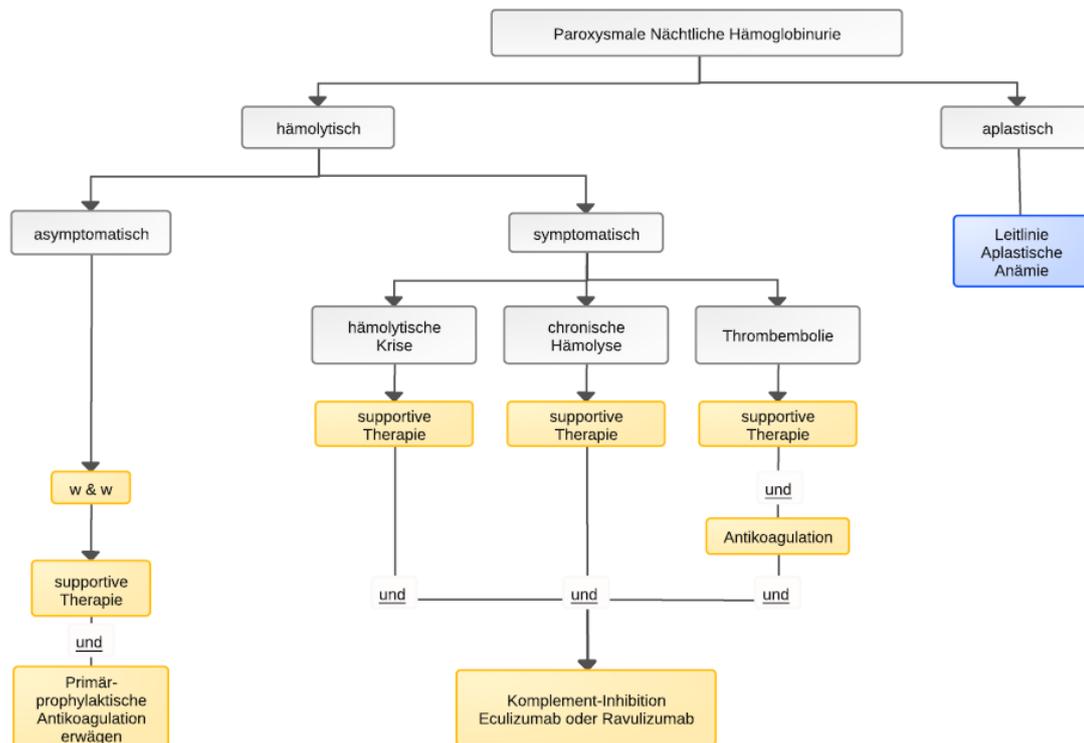
### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die 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 (1, 2) und unbehandelt führt dies zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten (3, 4). 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) (5-7). 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 (3, 8-10).

#### **Klassifikation der Erkrankung**

Die International PNH Interest Group (IPIG) schlägt eine Klassifizierung der PNH in drei Subgruppen vor: (i) klassische (hämolytische) PNH, (ii) PNH im Kontext anderer Knochenmarkserkrankungen, meist einer aplastischen Anämie und (iii) subklinische PNH (Nachweis von PNH-Klonen, allerdings asymptomatisch) (11). Diese klinische Unterteilung der PNH, welche durch Anamnese, klinische Symptomatik und bestimmte Laborparameter erfolgt, wurde daher auch in den Therapie-Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) überführt (12). Es wird davon ausgegangen, dass bei einer PNH stets zu einem gewissen Grad eine weitere Knochenmarkserkrankung zugrunde liegt (5, 13). In der Behandlungspraxis zählt weiterhin die dominant vorliegende Erkrankung und somit die Einteilung in eine hämolytische („klassische“) PNH oder eine Knochenmarkserkrankung (engl. bone marrow disease, BMD) assoziiert mit einem PNH-Klon (siehe Abbildung 3-1). Demzufolge richtet sich die Therapie einer PNH im vorliegenden Anwendungsgebiet nach der vorwiegenden Ausprägung einer hämolytischen, klinischen Symptomatik.

**Legende:**

w&w: abwartendes Verhalten; TE: Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter VTE oder erhöhtes Risiko

Abbildung 3-1: Klassifizierung einer PNH nach dem Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie gemäß der medizinischen Leitlinie der DGHO (12)<sup>1</sup>. In Abhängigkeit von dem dominierenden Krankheitsbild, entweder dem einer hämolytischen PNH oder dem einer weiteren Knochenmarkserkrankung (engl. bone marrow disease, BMD), wie der aplastischen Anämie, wird zwischen der zu wählenden Behandlungsrichtlinie unterschieden. Die symptomatische, hämolytische PNH wird mit Komplementinhibitoren wie Eculizumab oder Ravulizumab therapiert, da somit die Komplement-vermittelte Hämolyse sowie die daraus resultierende Symptomatik stark reduziert werden. Die Therapie einer vordergründigen aplastischen Anämie sollte sich hingegen nach der medizinischen Leitlinie der DGHO zur Behandlung der aplastischen Anämie richten (14).

**Hämolytische PNH**

Das Vorliegen einer "klassischen" PNH ohne klinisch bedeutsamen Hintergrund einer weiteren Knochenmarkserkrankung ist durch ihre primär hämolytische Aktivität gekennzeichnet. Sie wird als symptomatisch eingestuft, wenn eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt, d.h. relevante Hämolyse-Parameter, wie z.B. die Serumkonzentration der Laktatdehydrogenase (LDH), ihren

<sup>1</sup> Schubert J, Röth A et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), 2019; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>. Onkopedia-Leitlinien werden kontinuierlich an den Stand des Wissens angepasst. Die jeweils gültige Version, AGB und Nutzungsbedingungen finden Sie unter [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com).

Normalbereich verlassen und zudem mindestens ein weiteres PNH-typisches Symptom vorliegt (u.a. PNH-assoziierte Fatigue, Hämolyse-bedingter Transfusionsbedarf, Hämoglobinurie, stattgehabte thrombotische Ereignisse, abdominelle Schmerzkrisen oder andere schwerwiegende PNH-bedingte Symptome) (12). Die typischen Symptome einer hämolytischen PNH sind im Abschnitt „Symptomatik und Krankheitslast durch eine hämolytische PNH“ näher beschrieben. Aufgrund der primär durch die chronische Hämolyse verursachten Symptomatik empfiehlt der Therapie-Algorithmus der DGHO daher für Patienten mit symptomatischer, hämolytischer PNH die zielgerichtete Therapie mit den Komplementinhibitoren Eculizumab (Soliris®) oder Ravulizumab (Ultomiris®). Während Eculizumab auch bei Kindern zugelassen ist, war das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab bisher nur bei Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) zugelassen.

### ***Knochenmarkserkrankungen assoziiert mit einem PNH-Klon***

In Abgrenzung zur hämolytischen („klassischen“) PNH kann ein PNH-Klon auch im Kontext einer weiteren Knochenmarkserkrankung (engl. bone marrow disease, BMD) diagnostiziert werden. Hierbei treten jedoch häufig wesentlich kleinere PNH-Klone auf. Die häufigste Form der BMD in Assoziation mit einer PNH ist die aplastische Anämie (11, 13). Bei einer aplastischen Anämie handelt es sich um eine zumeist durch immunologische Prozesse ausgelöste Reduktion der hämatopoetischen Stammzellen (15). Die Behandlung einer PNH, die sich klinisch mit einer ausgeprägten aplastischen Anämie präsentiert, sollte sich an der medizinischen Leitlinie der DGHO zur Behandlung der aplastischen Anämie orientieren (14).

### ***Schwere oder sehr schwere aplastische Anämie assoziiert mit einem PNH-Klon***

Eine schwere oder sehr schwere aplastische Anämie (engl. severe/ very severe aplastic anemia, SAA/ vSAA) äußert sich, auch wenn sie mit einem PNH-Klon assoziiert ist, in der Regel vorherrschend mittels einer durch die Knochenmarkserkrankung bedingten Symptomatik und ist durch eine ausgeprägte Zytopenie mindestens zweier Blutzelltypen bis hin zu einer alle Blutzelltypen umfassenden Panzytopenie charakterisiert. SAA und vSAA kommen daher bevorzugt für die Therapie mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) in Betracht (13, 14).

### ***Nicht-schwere aplastische Anämie assoziiert mit einem PNH-Klon***

Eine nicht-schwere aplastische Anämie (engl. non-severe aplastic anemia, nSAA) zeigt dagegen ein deutlich geringeres Ausmaß der (Pan-) Zytopenie, definiert durch klinische Parameter wie die Anzahl verbleibender Neutrophilen, Thrombozyten und Retikulozyten. Hierdurch grenzt sich die nSAA durch den Verbleib deutlich höherer Populationen an Blutzellen klar von der schweren und sehr schweren Form der aplastischen Anämie ab (14). Die nSAA wird daher unter Einbezug der milderen klinischen Präsentation und aufgrund der verbundenen Risiken nicht durch eine allogene HSZT, sondern bei Bedarf durch Immunsuppressiva behandelt (14). Dabei sollte ein regelmäßiges Monitoring des vorhandenen PNH-Klons erfolgen, da auch bei Therapie der aplastischen Anämie mit Immunsuppressiva eine spätere klonale Evolution einer PNH aus der aplastischen Anämie erfolgen kann (16).

Bei Patienten mit einer nSAA kann sich daher zusätzlich eine starke hämolytische Aktivität in Verbindung mit einer Vergrößerung des PNH-Klons entwickeln. In diesen Fällen stellt der ergänzende Einsatz einer Komplementinhibitor-Therapie eine Option dar, um den hämolytischen Manifestationen des Erkrankungsbildes entgegenzuwirken (13). Auch bei Kindern mit einer nicht-schweren aplastischen Anämie assoziiert mit einem PNH-Klon konnte eine auftretende hämolytische Aktivität durch die Behandlung mit Eculizumab erfolgreich therapiert werden (17, 18). Die hämolytische Symptomatik dieser Patienten entsprach dabei den beschriebenen klinischen Parametern der hämolytischen PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität. Unter Behandlung konnte die Hämolyse dieser Patienten sowie ihr Hämolyse-bedingter Transfusionsbedarf deutlich reduziert werden (17, 18): In einer klinischen Phase 1/2-Studie mit pädiatrischen Patienten (N = 7) konnte sowohl in Bezug auf eine hämolytische („klassische“) PNH (n = 4), als auch bei nSAA in Verbindung mit PNH-bedingter hämolytischer Aktivität (n = 3) durch den Einsatz von Eculizumab die intravaskuläre Hämolyse vollständig inhibiert werden (Normalisierung der Serumkonzentration von LDH) (17). Des Weiteren ist ein Fall beschrieben, in dem ein pädiatrischer Patient mit milder Panzytopenie, aber PNH-typischen Symptomen wie Fatigue, schweren venösen Thrombosen und intravaskulärer Hämolyse durch die Behandlung mit Eculizumab profitierte, indem sich die hämolytische Aktivität reduzieren ließ (18).

### **Pathomechanismus der PNH**

Eine PNH wird zunächst durch somatische Mutationen des *PIGA*-Gens in hämatopoetischen Stammzellen ausgelöst, welche dann in einem zweiten Schritt durch nicht abschließend geklärte Prozesse eine positive Selektion gegenüber gesunden hämatopoetischen Stammzellen durchlaufen und somit zu einer klinisch manifesten PNH führen (Dualitäts-Theorie) (5, 19).

Das Genprodukt von *PIGA*, die Phosphatidylinositol N-acetylglukosaminyltransferase (Untereinheit A) katalysiert als eines von insgesamt sieben benötigten Enzymen den ersten Schritt der Biosynthese des sog. GPI (Glycosylphosphatidylinositol)-Ankers (20, 21), welcher für die Verankerung einer Vielzahl von Oberflächenproteinen in der äußeren Lipidschicht der Zellmembran notwendig ist (21, 22). Bedingt durch die *PIGA*-Mutation kommt es in den betroffenen Zellen („PNH-Zellen“ oder auch „PNH-Klonen“) daher abhängig von der Art der Mutation entweder zu einer deutlich herabgesetzten oder einem vollständigen Verlust der Biosynthese des Enzyms. Hieraus resultiert ein Mangel des funktionsfähigen GPI-Ankers in aus hämatopoetischen Stammzellen hervorgegangenen Blutzellen und somit auch ein Mangel der GPI-verankerten Proteine auf deren Zelloberfläche (10, 21, 22). Die zentrale Rolle in der molekularen Pathophysiologie der PNH spielt der Mangel an GPI-verankerten Oberflächenproteinen, welche das Komplementsystem inhibieren. Diese Komplement-inhibierenden Proteine hemmen normalerweise die Aktivierung des Komplementsystems auf der Zelloberfläche gesunder Zellen und schützen diese somit vor der Komplement-vermittelten Lyse.

Eine detaillierte Darstellung der Prozesse des Komplementsystems im gesunden Menschen sowie bei einer PNH ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers zu finden. Das Komplementsystem dient natürlicherweise der Abwehr von pathogenen Mikroorganismen, aber auch dem Abbau

geschädigter körpereigener Zellen (8, 23). Die Komplementkaskade kann über unterschiedliche Wege aktiviert werden und mündet in der enzymatischen Spaltung des als Komplementfaktor C5 bezeichneten Proteins in die Produkte C5a und C5b. Das Spaltungsprodukt C5b komplexiert im Rahmen des letzten Schritts, der terminalen Komplementaktivierung, mit weiteren Komplementfaktoren und bildet auf der Zelloberfläche den Membranangriffskomplex (engl. Membrane Attack Complex, MAC) aus. Die Ausbildung dieses Komplexes auf der Zelloberfläche erzeugt die Entstehung eines transmembranen Kanals. Dieser als lytische Pore bezeichnete Kanal bewirkt durch die Perforation der Zellwand eine Zellyse (Zytolyse) und führt so zum Zelltod körperfremder Pathogene oder zum Abbau degenerierter körpereigener Zellen (8, 23). Da diese Form der Zytolyse Komplement-abhängig erfolgt und innerhalb der Blutgefäße stattfindet, handelt es sich um eine intravaskuläre Komplement-vermittelte Zytolyse.

Zu den GPI-verankerten Oberflächenproteinen, welche einen ungewollten Angriff des Komplementsystems auf gesunde körpereigene Zellen verhindern, zählen CD55 (engl. Decay-Accelerating Factor, DAF) und CD59 (engl. Membrane Inhibitor of Reactive Lysis, MIRL). Durch die Verankerung dieser Komplement-inhibierenden Proteine auf der Zellmembran sind gesunde Zellen des Blutes somit vor einer terminalen Komplementaktivierung und einer resultierenden Komplement-vermittelten Zytolyse geschützt (3, 8, 9, 21, 22).

Bedingt durch den GPI-Mangel im Rahmen einer PNH kommt es in betroffenen Blutzellen jedoch zu einer fehlenden Verankerung von CD55 und CD59, wodurch eine daraus resultierende Komplement-vermittelte intravaskuläre Lyse der körpereigenen Zellen hervorgerufen wird. Erythrozyten, deren Zerstörungsprozess als Hämolyse bezeichnet wird, sind hierfür besonders anfällig (21, 22). In der chronischen Hämolyse begründen sich die für die PNH typischen und vielfältigen krankheitsassoziierten Manifestationen, die im folgenden Abschnitt zur „Symptomatik und Krankheitslast durch eine hämolytische PNH“ benannt und näher erläutert sind (4, 12).

Verschiedene labordiagnostische Parameter können zur Bestimmung der Hämolyse einer PNH herangezogen werden. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) zu, welches bei der Zellyse vermehrt ins Serum freigesetzt wird. Ein Anstieg der Serumkonzentration von LDH ist somit ein obligater Parameter zur Bestimmung der Hämolyse-Aktivität bei PNH-Patienten, welchem sowohl zur Diagnose einer hämolytischen PNH als auch zu deren Verlaufskontrolle eine hohe klinische Bedeutung zukommt (12). Des Weiteren ist für die namensgebende Hämoglobinurie (siehe Abbildung 3-2), aber auch für weitere bedeutende Symptome der PNH-Erkrankung, die Freisetzung des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin in das Blutplasma verantwortlich, welche während der intravaskulären Hämolyse der Erythrozyten erfolgt. Freies Hämoglobin wird normalerweise vom Serumprotein Haptoglobin in Form eines Haptoglobin/Hämoglobin-Komplexes gebunden. Der Komplex wird anschließend durch Makrophagen, spezialisierten Zellen des Immunsystems, im retikuloendothelialen System der Leber erkannt und abgebaut (24). Da Haptoglobin nicht recycelbar ist, führt eine chronische Hämoglobinausschüttung zu einer Erschöpfung des Haptoglobin-Haushaltes. Hierdurch kann weiter anfallendes Hämoglobin nicht mehr über diesen Prozess gebunden und abgebaut werden,

zirkuliert somit als freies Hämoglobin weiter im Blutkreislauf und muss letztlich verstärkt über die Nieren resorbiert werden. Übersteigt die Menge des freigesetzten Hämoglobins, z.B. im Rahmen akuter hämolytischer Krisen, letztlich auch die kapazitive Leistungsfähigkeit der Niere, führt dies zu einer Ausscheidung des Hämoglobins über den Urin, und somit zur Hämoglobinurie (25). Bilirubin, ein Abbauprodukt von Hämoglobin, stellt darüber hinaus einen wichtigen Parameter zur Bestimmung des Ausmaßes der Hämolyse dar und dient, ähnlich dem LDH-Wert, als obligater Parameter bei der Diagnose von PNH (12).

Erschwerend wird im Verlauf der beschriebenen Anreicherung von freiem Hämoglobin auch eisenhaltiges Häm, die Sauerstoff-bindende Komponente des Hämoglobins, im Blut freigesetzt. Die Häm-Komponente wirkt aufgrund ihrer stark oxidativen Eigenschaften toxisch und kann somit zu Zell-, Gewebe- und Organschäden führen (25, 26). Das Plasmaprotein Hämopexin bindet freies Häm, um dieses in einer Reihe von enzymatischen Schritten in der Leber abzubauen. Jedoch wird auch Hämopexin insbesondere während der hämolytischen Exazerbationen erschöpft, sodass daraufhin kein weiter anfallendes Häm neutralisiert werden kann (25).

Das freie Hämoglobin reagiert darüber hinaus schnell und irreversibel mit Stickstoffmonoxid (NO), wobei Methämoglobin und das Oxidationsprodukt Nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) entstehen. Bei der Hämolyse der Erythrozyten kommt es außerdem zu einer Freisetzung des Enzyms Arginase, welches das Substrat der NO-Synthase, die Aminosäure L-Arginin, degradiert und somit der enzymatischen Synthese von NO entgegenwirkt (25). Dies führt zu einer starken Abnahme der intravaskulären NO-Konzentration. NO ist für die Relaxation des glatten Muskelgewebes verantwortlich und verhindert zudem eine Aktivierung der Thrombozyten und daraus resultierende Aggregationsreaktionen. NO reguliert so den Gefäßtonus und spielt eine wichtige Rolle in der Homöostase des vaskulären Endothels. Da bereits geringe Mengen an freiem Hämoglobin zu einer vollständigen Inhibition von NO im Endothel führen, kann es zur sog. endothelialen Dysfunktion kommen (25, 27). Diese zeichnet sich bei einer hämolytischen PNH durch heterogen lokalisierte, anhaltende Kontraktionen der glatten Muskulatur sowie eine Förderung der Thrombozytenaggregation aus. Dies kann PNH-typisch u.a. in einer starken Schmerzsymptomatik, aber auch in einer verstärkten Thromboseneigung resultieren (25).

Das Auftreten von chronischer bzw. episodisch verstärkt (akut) auftretender Hämolyse, die damit verbundene Freisetzung von Hämoglobin ins Blutplasma sowie die resultierende Depletion von NO aus dem Gefäßsystem bedingen somit die für die PNH typischen und schwerwiegenden krankheitsassoziierten Symptome (25).

### **Symptomatik und Krankheitslast durch eine hämolytische PNH**

Unbehandelt führt eine hämolytische PNH bedingt durch die zuvor beschriebene chronische Hämolyse und deren Konsequenzen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (4, 28). Sie äußert sich bei pädiatrischen Patienten im Allgemeinen in vielfältigen und in ihrer Ausprägung heterogenen Manifestationen, die der bekannten Symptomatik einer hämolytischen PNH erwachsener Patienten ähnelt (29).

Im natürlichen Krankheitsverlauf berichten etwa 93 % aller Patienten mit PNH von krankheitsbedingten Symptomen. Zu den häufigsten auftretenden Symptomen gehören dabei Fatigue (80 % bis 81 %), Dyspnoe (45 % bis 64 %), Kopfschmerzen (63 %), Hämoglobinurie (45 % bis 62 %), abdominelle Schmerzen (35 % bis 44 %) und Brustschmerzen (33 %) (4, 28). Weitere PNH-assoziierte Symptome sind Dysphagie (16 %) sowie Schwäche und Übelkeit. Zudem haben 13 % bis 16 % der Patienten mit PNH eine Vorgeschichte von Thrombosen und 14 % bis 42 % der Patienten sind von einer Nierenfunktionseinschränkung betroffen (4, 12, 28).

Laut Daten des internationalen PNH-Registers, zeigten pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) vor Beginn ihrer Eculizumab-Behandlung im Mittel eine hohe hämolytische Aktivität mit einer zur zuvor beschriebenen Gesamtpopulation der PNH-Patienten vergleichbaren Häufigkeit krankheitsassoziierter Symptome: Unter den pädiatrischen Patienten waren vor Beginn ihrer Eculizumab-Behandlung Fatigue (78 %), Hämoglobinurie (56 %), eine Vorgeschichte von Thrombosen (9 %) und Dysphagie (11 %) ähnlich häufig anzutreffen wie in der beschriebenen Gesamtpopulation der PNH-Patienten. Die Belastung durch abdominelle Schmerzen ist bei pädiatrischen Patienten in ihrer Häufigkeit sehr ausgeprägt (56 %) (29). Somit kann eine zur Gesamtpopulation der PNH-Patienten vergleichbare Häufigkeit krankheitsassoziierter Symptome festgestellt werden, welche sich auf die Hämolyse zurückführen lassen (29). Die besondere klinische Relevanz und die Schwere typischer Manifestationen im natürlichen Krankheitsverlauf der hämolytischen PNH bei pädiatrischen Patienten sind weiterhin in wenigen Einzelfall- und Serien-Berichten dokumentiert. Diese umfassen dabei regelmäßig eine starke hämolytische Aktivität mit einer individuell heterogenen Kombination aus starkem Schmerzvorkommen, transfusionsbedürftiger Anämie, ausgeprägter Hämoglobinurie, starker Fatigue und teils schwerwiegenden thrombotischen Ereignissen, die bis hin zum Tod des Patienten führten (17, 19, 30-32).

### ***Thrombotische Ereignisse bei einer PNH***

Die chronische Hämolyse und die oben näher beschriebene, resultierende Depletion von NO verursachen ein erhöhtes Risiko für Thrombosen, welche die klinisch relevanteste Komplikation aller Patienten mit PNH darstellt (25, 33). Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache der PNH-Patienten und jemals aufgetretene thromboembolische Komplikationen sind zudem mit einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert: Ungefähr 40 % bis 67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache werden durch eine Thromboembolie verursacht. 29 % bis 44 % aller PNH-Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens ein thromboembolisches Ereignis, wobei diese sehr plötzlich auftreten können (2). Auch speziell bei pädiatrischen Patienten führen Thrombosen wie oben beschrieben zu klinisch signifikanten Ereignissen, die in den schwersten Fällen den Tod des Patienten bedeuten können (30). 9 % der pädiatrischen Patienten mit hämolytischer PNH weisen sogar bei Diagnose bereits eine Vorgeschichte von Thrombosen auf (29). Selbst unter einer effektiven Antikoagulationstherapie besteht weiterhin ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse (12).

Thrombosen können bei Patienten mit PNH in vielen verschiedenen Organen auftreten, wobei häufig die intra-abdominellen oder zerebralen Venen betroffen sind. Bei über 20 % der Patienten treten Thrombosen zudem simultan an multiplen Stellen auf (2, 3, 34).

Eine der häufigsten PNH-assoziierten Thrombosen ist die Leberventhrombose (Budd-Chiari-Syndrom), welche bei 7,5 % bis 25 % aller PNH-Patienten auftritt und zu Leberversagen und damit häufig zum Tod führen kann (2, 35). Betroffene Patienten leiden unter akuten oder chronischen abdominellen Schmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme. In manchen Fällen verläuft eine Leberventhrombose jedoch asymptomatisch (2). Portalvenenthrombosen (Pfortaderthrombosen), welche ebenfalls in der Leber von PNH-Patienten auftreten können, kündigen sich durch klinische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und eine Leberdysfunktion an (12, 36).

Auch ein Darminfarkt, begleitet von den Symptomen eines Darmverschlusses, kann bei Patienten mit PNH auftreten. Schmerzhaftes mesenteriales Venenthrombosen, die zum Teil auch kleine periphere Venen betreffen und eine transiente Ischämie verursachen können, gehen mit abdominellen Schmerzen, Fieber, Verstopfung und rektalen Blutungen einher. Duodenale Venenthrombosen können ebenfalls bei PNH-Patienten auftreten. Als Folge von Thrombosen im Darmtrakt können sich Strikturen entwickeln, sodass bei manchen Patienten sogar Teile des Darms entfernt werden müssen. Nierenvenen- und Nierenarterienthrombosen sind zwar selten bei Patienten mit PNH, können aber eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Folge haben (2).

Sinusvenenthrombosen können neurologische Symptome wie z.B. starke Kopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfe, einen veränderten Bewusstseinszustand, Papillenödem, Lähmung der Gehirnnerven und weitere Thrombosen in der zentralen Netzhautvene verursachen. Die häufigste Ursache für neurologische Komplikation der PNH ist eine Thrombose im Sinus sagittalis superior, die in mehr als einem Drittel der Fälle tödlich endet. (2, 12).

Bei ca. einem Drittel der Patienten mit PNH treten tiefe Venenthrombosen in den unteren Gliedmaßen auf (2). Auch Lungenembolien wurden bei PNH dokumentiert und sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (34, 35). Wenn dermale Venen von einer Thrombose betroffen sind, kann es in seltenen Fällen zu schmerzhaften, verfärbten Hautläsionen kommen. Infolgedessen können größere Hautareale von einer Nekrose betroffen sein (2).

PNH ist neben dem zuvor beschriebenen Auftreten zahlreicher venöser Thrombosen auch mit einem verstärkten Auftreten von arteriellen Thrombosen assoziiert, welche häufig die zerebralen und koronaren Arterien betreffen. Entsprechend gehört bei ca. 50 % der PNH-Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, eine arterielle Thrombose zur ersten Manifestation der PNH (2).

Bei erwachsenen Patienten mit PNH zeigt sich zudem, dass Thrombosen auch subklinisch verlaufen und zu Langzeitschäden an den Organen führen können. Die Mehrheit der Patienten mit subklinischen Thrombosen weist jedoch eine beeinträchtigte kardiale Funktion auf (2, 37).

**Weitere schwere Manifestationen einer PNH**

Bedingt durch die negative Beeinflussung des Gefäßtonus, kann die oben beschriebene Hemmung des intravaskulären NO-Spiegels zudem für eine glattmuskuläre Dystonie, Endotheldysfunktion und Thrombopathie verantwortlich sein. Diese verursachen wiederum weitere relevante morbiditäts- und mortalitätsbestimmende Symptome und Komplikationen der PNH (25). So können unerwünschte Kontraktionen in der glatten Muskulatur wie dem Gastrointestinaltrakt hervorgerufen werden. Bei PNH-Patienten äußert sich dies klinisch in Form von episodisch auftretenden oder anhaltenden starken abdominellen Schmerzen und Dysphagie (3). In ihrer Schwere können die abdominellen Schmerzen ein Ausmaß erreichen, das den Einsatz starker Opiate zur Linderung notwendig macht (38). Dabei sind pädiatrische PNH-Patienten bereits bei Diagnose mit einem Anteil von 56 % sehr häufig von abdominellen Schmerzen betroffen (29).

Ebenfalls bedingt durch die Hemmung des intravaskulären NO-Spiegels zeigt etwa die Hälfte aller PNH-Patienten Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie. Diese kann zu Kurzatmigkeit und Dyspnoe sowie zu einer zusätzlichen Rechtsherzbelastung führen (37, 39). Die pulmonale Hypertonie stellt zudem einen Risikofaktor für weitere Komplikationen wie den zuvor beschriebenen Thrombosen dar und ist somit als ein schwerwiegendes Symptom der Erkrankung anzusehen (37). Auch eine arterielle Hypertonie wurde vermehrt bei PNH-Patienten beobachtet (39), welche gleichzeitig ein Hauptrisikofaktor für hypertensive und koronare Herzkrankheiten, Schlaganfall, Aortenaneurysma, eine periphere Arterienerkrankung sowie eine chronische Nierenerkrankung darstellt (40).

65 % aller PNH-Patienten zeigen eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, wovon 21 % dieser Patienten bereits eine fortgeschrittene chronische Nierenerkrankung bis hin zu einem Nierenversagen aufweisen. Hierbei ist zwischen einer reversiblen Nierenfunktionseinschränkung, hervorgerufen durch einen Vasospasmus der Vasa afferentia, und einer irreversiblen Nierenparenchym-Schädigung, verursacht durch Hämosiderinablagerungen und mikrovaskuläre Thrombosen, zu unterscheiden (12, 41, 42). Renale Venenthrombosen, tubuläre Nekrosen und wiederkehrende Harntraktinfektionen sind dabei die Hauptursachen, weshalb es bei einer PNH zu Nierenversagen kommen kann. Akutes Nierenversagen tritt dabei insbesondere nach hämolytischen Krisen auf und begründet sich u.a. in der Hämoglobinurie mit vermehrt aus Hämoglobin freiwerdendem toxischen Häm und Eisen (43).

Hämoglobinurie beschreibt die typische dunkle Färbung des Morgenurins (siehe Abbildung 3-2). Die Färbung wird durch die chronische Hämolyse und die damit verbundene Ausscheidung freien Hämoglobins in Kombination mit der Aufkonzentrierung des Urins am Morgen verursacht. Gewöhnlich verschwindet die Verfärbung im Tagesverlauf (38). 56 % der pädiatrischen Patienten mit hämolytischer PNH weisen eine Hämoglobinurie auf (29).

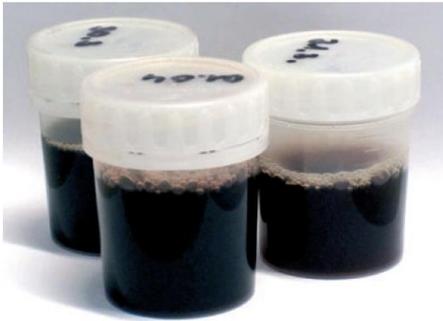


Abbildung 3-2: Hämoglobinurie: Die dunkle Färbung des Morgenurins, ist das namensgebende Kennzeichen der PNH (44).

Wie bereits geschildert, lassen sich die klinischen Symptome einer PNH, wie z.B. auch die besonders häufig vorkommende Fatigue, direkt auf die chronische Hämolyse zurückführen, welche sich zudem in einer hämolytischen Anämie äußern kann. So weisen 88 % aller PNH-Patienten bereits zu Beginn ihrer Diagnose Anzeichen einer Anämie auf (45) (46). Das Ausmaß der Fatigue ist hierbei allerdings nicht linear mit dem Ausmaß der Anämie, sondern korreliert direkt mit dem Ausmaß der Hämolyse und dem Anteil GPI-defizienter Zellen (12). Die Symptomatik der Anämie kann stark zwischen Patienten variieren und von Abgeschlagenheit, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Blässe, Palpitationen, Benommenheit bis hin zu Ohnmacht reichen (6, 38). Fatigue, welche sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen PNH-Patienten häufig auftritt, ist mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität verbunden (4, 12, 29, 47). Fatigue ist ein Symptom, dass sich in physischen, mentalen und emotionalen Komponenten äußert. Die bei PNH häufig schwere Fatigue bedingt eine reduzierte physische Aktivität der Patienten und führt zu dem frequenten Einlegen von Schlafpausen. Fatigue hat weiterhin Einfluss auf die soziale und familiäre Rolle der Betroffenen. Diese Belastungen bewirken die zuvor beschriebene deutliche Minderung der Lebensqualität der Patienten (47, 48).

Der natürliche Krankheitsverlauf einer PNH kann sich undiagnostiziert über Jahre hinwegziehen. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, kann es während der chronischen Hämolyse zusätzlich zu sogenannten hämolytischen Krisen (Paroxysmen) kommen. Aus diesen Paroxysmen resultierten ein verstärktes Auftreten sowie die Verschlechterung der Hämolyse-assoziierten Manifestationen. Eine Früherkennung der Erkrankung ist daher entscheidend, damit Patienten eine frühzeitige Behandlung erhalten und eine Reduktion der schwerwiegenden PNH-Symptomatik erfahren (40).

### **Diagnose**

Da die Krankheit von unspezifischen Manifestationen begleitet wird und zudem gleichzeitig weitgehend klinisch heterogen auftritt, ist PNH vermutlich unterdiagnostiziert und es vergehen oft mehrere Monate oder Jahre bis zur Diagnose (12, 13, 38, 40, 49, 50), was auch im Speziellen für pädiatrische Patienten mit hämolytischer PNH beschrieben ist (32). Da die Einschätzung der initialen klinischen Symptomatik einzelner Patienten oft schwierig ist, wird hierzu der Besuch eines ausgewiesenen PNH-Zentrums empfohlen (9, 12).

Die Diagnostik der PNH erfolgt anhand des in der medizinischen Leitlinie der DGHO empfohlenen Algorithmus, welcher kein spezifisches Vorgehen bei pädiatrischen Patienten vorsieht (12). Die derzeitige Standardmethode zum Nachweis einer vorliegenden PNH ist die Durchflusszytometrie. In diesem Messverfahren werden Blutzellen einzeln optisch analysiert, wobei Zielstrukturen wie Oberflächenproteine mit Fluoreszenzmarkern sichtbar gemacht werden. Zur Diagnose der PNH müssen dabei mindestens zwei Zelltypen, meist Granulozyten und Erythrozyten, von einem Mangel oder einem Fehlen von mindestens zwei GPI-verankerten Proteinen betroffen sein (3, 6, 12, 51, 52). Anhand der durchflusszytometrischen Analyse lässt sich die PNH-Klonggröße, d.h. der Anteil an GPI-defizienten Zellen im peripheren Blut, bestimmen (6, 51). Die PNH-Klonggröße kann stark variieren und sich auch im Laufe der Zeit intraindividuell verändern (13).

Nach der aktuellen medizinischen Leitlinie der DGHO (12) beinhaltet die PNH-Diagnostik obligatorisch eine Bestimmung der Hämolyse-Parameter LDH sowie Bilirubin im Serum. Diese beiden Parameter stellen wichtige Kriterien zur Einordnung der hämolytischen Aktivität bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle der PNH dar (12).

Bei Verdacht auf PNH sollte bei folgenden klinischen Befunden eine Diagnostik mittels Durchflusszytometrie vorgenommen werden (9, 12):

- Intravaskuläre Hämolyse: Hämoglobin- oder Hämosiderinurie, nicht nachweisbares Haptoglobin, erhöhtes freies Plasmahämoglobin, erhöhter Bilirubinspiegel (unkonjugiert), erhöhter LDH-Spiegel
- Erworbene Anämie und assoziierte Symptome oder Thrombosen
- PNH-assoziierte Erkrankungen, wie aplastische Anämie und myelodysplastisches Syndrom
- Thrombosen unklarer Genese, insbesondere bei atypischer Lokalisation (z.B. Budd-Chiari-Syndrom im Falle der Leber), bei Anzeichen hämolytischer Anämie (erhöhter LDH-Spiegel), bei unklarer Zytopenie oder in Abwesenheit von Risikofaktoren
- Eisenmangelanämie mit unklarer Ursache und Anzeichen von Hämolyse oder Zytopenie
- Wiederkehrend auftretende abdominelle Schmerzkrisen oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitigen Anzeichen einer Hämolyse

Bei Erstdiagnose zeigen 56 % der pädiatrischen Patienten das namensgebende Symptom der Hämoglobinurie (29). Somit ist ein fehlender Nachweis einer Hämoglobinurie nicht mit einem negativen PNH-Testergebnis gleichzusetzen.

Nach einer PNH-Diagnose sollte in Abhängigkeit vom Befund eine Verlaufskontrolle des PNH-Klons durchgeführt werden, für welche die durchflusszytometrische Analyse geeignet ist. Bei Patienten mit dem Nachweis einer signifikanten GPI-defizienten Zellpopulation sollte die durchflusszytometrische Analyse innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose im Abstand von sechs Monaten wiederholt werden und im Anschluss daran bei stabilem Verlauf der Erkrankung jährlich (9, 12).

Eine PNH wird als symptomatisch eingestuft, wenn zum einen bestimmte Hämolyse-Parameter auffällig werden, zum anderen aber auch mindestens ein Anzeichen einer hohen Krankheitsaktivität vorhanden ist. PNH-typische Symptome, welche auf eine starke Krankheitsaktivität hindeuten sind dabei Hämolyse-bedingter Transfusionsbedarf, stattgehabte thromboembolische Ereignisse, PNH-assoziierte Niereninsuffizienz, abdominelle Schmerzkrisen oder andere schwerwiegende PNH-bedingte Symptome (12).

### **Prognose und Mortalität**

Die mediane Überlebensdauer aller PNH-Patienten beträgt unbehandelt oder mit rein supportiven Maßnahmen etwa 10 bis 22 Jahre (53, 54). Bei ausschließlich supportiver Behandlung versterben 20 % aller adulten PNH-Patienten innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose der Erkrankung (55). Dabei werden ungefähr 40 % bis 67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache durch eine Thromboembolie verursacht (2). Das Mortalitätsrisiko eines Patienten mit einer vorangegangenen Thrombose ist um das 5- bis 15,4-fache erhöht und die Überlebensrate 4 Jahre nach Präsentation eines Patienten mit einer Thrombose beträgt nur 40 % (2, 30).

Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Symptomatik und des progressiven Charakters handelt es sich bei PNH somit um eine äußerst schwerwiegende Erkrankung, welche eine erhebliche Belastung für die Kinder selbst sowie auch deren Eltern und weitere betreuende Personen bedeutet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die PNH ist eine chronische Erkrankung und somit sind PNH-Patienten lebenslang von den assoziierten Symptomen betroffen. Zu den Symptomen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von PNH-Patienten aller Altersgruppen besonders einschränken, zählen Fatigue, wiederkehrende Schmerzkrisen, Belastungsdyspnoe und Dysphagie (4, 7, 11, 28). Die bei Kindern häufig im Kontext einer PNH auftretenden abdominellen Schmerzen können derart schwerwiegend sein, dass Morphine zur Schmerzstillung benötigt werden (29, 38). Zudem steigt das Risiko einer Hospitalisierung bei Patienten, die über das Auftreten PNH-typischer Symptome wie abdominellem Schmerz, Hämoglobinurie, Dyspnoe, Fatigue oder aufgetretenen Thrombosen berichten, signifikant an (4). Sowohl die hohe Schmerzbelastung als auch das hohe Risiko einer notwendigen Hospitalisierung in Folge Hämolyse-bedingter PNH-Symptome verdeutlichen zusätzlich zu den lebensbedrohlichen Manifestationen der PNH, wie den hämolytischen Krisen und dem sehr hohen Thromboserisiko, den dringend nötigen Behandlungsbedarf.

Eine PNH hat somit umfangreiche Auswirkungen auf das Leben der betroffenen Patienten und erzeugt durch die Schwere dieser Erkrankung somit eine immense physische und psychische Belastung. Die krankheitsbedingten Symptome können die Lebensqualität erheblich reduzieren und für die Patienten verheerende Folgen, bis hin zum Tod, haben (4, 56).

### **Identifikation der Zielpopulation**

Ravulizumab (Ultomiris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS) ist ein humanisierter monoklonaler anti-C5-Antikörper zur Inhibierung des terminalen Komplementsystems, der die Symptome der hämatologischen Erkrankung Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) effektiv reduziert und somit Anwendung zur Therapie der PNH findet, bei der keine klinisch bedeutsame weitere Knochenmarkserkrankung im Vordergrund steht. Dabei 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 (57). Ravulizumab ist bereits seit 2019 zur Behandlung der PNH bei erwachsenen Patienten zugelassen. Im Rahmen der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Indikationserweiterung, findet es nun ebenfalls Anwendung zur Therapie von pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahren). Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezieht sich daher auf diese pädiatrischen Patienten mit einer wie eben definierten behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH.

### **Betrachtung möglicher Besonderheiten in der Zielpopulation**

Das mediane Alter bei einer PNH-Diagnose liegt bei 33 Jahren (49), jedoch tritt die Erkrankung bei Menschen jeden Alters auf (38, 49). Das mediane Alter bei Diagnose im hier betrachteten Anwendungsgebiet pädiatrischer Patienten (< 18 Jahre) mit hämolytischer PNH beträgt 14,7 Jahre (29). 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 % (29). Die Ethnizität der Patienten hat keinen Einfluss auf die Krankheit, denn PNH tritt weltweit auf und ist nicht auf bestimmte Regionen oder Ethnizitäten beschränkt (4, 58).

Trotz Lokalisation der für die Erkrankung verantwortlichen *PIGA*-Genmutation auf dem X-Chromosom, tritt eine PNH aufgrund ihres somatischen Charakters im Gegensatz zu X-chromosomalen Erbkrankheiten sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten auf (4, 29, 38, 55, 59). Basierend auf den bis zum Mai 2017 vorliegenden Daten des internationalen PNH-Registers, waren 66 % der 47 eingeschlossenen pädiatrischen Patienten mit einer hämolytischen PNH weiblich (29). In Folge der regulär auftretenden und persistenten sog. X-Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms somatischer Zellen weiblicher Personen sowie der generellen Abwesenheit eines zweiten X-Chromosoms bei männlichen Personen, ist das Vorliegen nur eines mutierten *PIGA*-Allels bereits ausreichend, um zu einer GPI-Defizienz in den von einer *PIGA*-Mutation betroffenen Zellen sowohl weiblicher als auch männlicher PNH-Patienten zu führen (21).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung PNH

##### *Supportive Therapiemöglichkeiten*

Die Therapie der PNH mit supportiven Maßnahmen zielt vorrangig auf die Behandlung oder Prävention individueller Symptome der akuten sowie chronischen Hämolyse ab. Dazu gehören thromboembolische Ereignisse, Anämie, Schmerzattacken und Mangelerscheinungen. Die dafür eingesetzten supportiven Therapiemöglichkeiten sind der medizinischen Leitlinie der DGHO für Patienten mit PNH zu entnehmen, die Patienten aller Altersgruppen umfasst und hierbei nicht zwischen Erwachsenen und Kindern differenziert (12). Es handelt sich um für die Erkrankung PNH unspezifische Therapieoptionen. Die aufgeführten Therapiemöglichkeiten umfassen entsprechend dieser Empfehlungen die Transfusion von Erythrozytenpräparaten, die Gabe von Ergänzungsmitteln wie Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 sowie die Gabe von Antikoagulantien (12, 38). Darüber hinaus kann eine rasche Behandlung bakterieller Infektionen mittels Antibiose nötig sein, da durch Aktivierung des Komplementsystems eine Exazerbation der PNH mit hämolytischen Krisen ausgelöst werden kann (9, 11, 12).

Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sind zentraler Bestandteil der supportiven Behandlung einer hämolytischen PNH. Bei chronisch erniedrigten Hämoglobinwerten oder bei symptomatischer Anämie können sie in regelmäßigen Abständen erforderlich werden (11, 40, 44, 60). Die Transfusionen können zwar die Symptome der Anämie abmildern, jedoch nicht die Hämolyse verhindern oder beeinflussen (61). Zudem sollte bei den Patienten vor allem in der akuten Krise auf eine ausreichende Flüssigkeitsversorgung geachtet werden (9).

Eine Anämie kann kompensatorisch zu einer gesteigerter Erythropoese führen, die ihrerseits auf Dauer einen Mangel an Folsäure, Vitamin B12 und Eisen bedingen kann. Um einen entsprechend nachgewiesenen Mangel zu behandeln, ist die perorale Gabe von Folsäure, Vitamin B12 oder Eisen indiziert (9, 11).

Zur Prävention thromboembolischer Komplikationen können Antikoagulantien eingesetzt werden. Bei Patienten mit PNH, deren Thrombozytenzahl durch das Komplementsystem häufig bereits erniedrigt ist, führt ihr Einsatz jedoch zu einem erhöhten Blutungsrisiko und kann daher riskant sein. Somit werden sie nur bei PNH-Patienten mit bestimmten Risikofaktoren in Erwägung gezogen. Bei Patienten mit stattgehabtem thromboembolischem Ereignis sollte eine lebenslange Antikoagulation erfolgen (2, 9, 35, 38). Zudem wurde berichtet, dass trotz einer prophylaktischen Antikoagulationstherapie thromboembolische Komplikationen auftreten können (54, 62, 63).

Da die beschriebenen supportiven Therapieformen jedoch nur die klinischen Symptome und nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie einer hämolytischen PNH adressieren, ist die Lebenserwartung von PNH-Patienten nach Diagnose unter rein supportiver Behandlung weiterhin sehr niedrig und die mediane Überlebensdauer beträgt, wie oben beschrieben, für erwachsene Patienten nur 10 bis 20 Jahre (28, 54, 55). Etwa 20 % der adulten Patienten einer retrospektiven Verlaufsstudie verstarben unter rein supportiver Therapie innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose (55).

### ***Kurative Therapie***

Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) stellt die derzeit einzige kurative Behandlungsmöglichkeit für die PNH dar. Wie auch in der medizinischen Leitlinie der DGHO beschrieben, wird eine HSZT jedoch nur beim gleichzeitigen Auftreten einer schweren aplastischen Anämie angewendet. HSZT ist mit einer erheblichen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität verbunden, da generell ein hohes Risiko für Komplikationen wie Transplantatabstoßungen, Infekten und Immunreaktionen, wie Graft-versus-Host-Reaktionen, besteht. Die Langzeitüberlebensraten transplantierte PNH-Patienten betragen nur etwa 50 % bis 60 % (12). Etwa 12 % der PNH-Patienten (alle Altersgruppen) versterben innerhalb von fünf Jahren nach der Transplantation (64). Bei pädiatrischen Patienten, die aufgrund einer schweren aplastischen Anämie eine HSZT erhalten haben, versterben etwa 11 % innerhalb von zehn Jahren nach der Transplantation (65). Aufgrund der Mortalität und Morbidität ergibt sich eine Indikation für eine allogene HSZT bei einer PNH daher nur im Kontext einer schweren aplastischen Anämie (engl. severe aplastic anemia, SAA) oder sehr schweren aplastischen Anämie (engl. very severe aplastic anemia, vSAA), wenn diese alleine bereits eine Transplantationsindikation ergibt (siehe Abbildung 3-1) (12, 66). Im Fall einer SAA bzw. vSAA ist eine Therapie mit einem Komplementinhibitor wie Eculizumab oder Ravulizumab nicht indiziert (siehe auch medizinische Leitlinie für aplastische Anämie) (12).

### ***Zielgerichtete Therapie***

Vor der Zulassung von Ravulizumab war Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS) im vorliegenden Anwendungsgebiet pädiatrischer Patienten (< 18 Jahren) die einzige zugelassene erkrankungsspezifische und zielgerichtet ansetzende Behandlungsmöglichkeit für eine symptomatische hämolytische PNH. Eculizumab erhielt als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) 2007 EU-weit die Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen und später auch von Kindern und Jugendlichen mit PNH. Die aktuelle medizinische Leitlinie der DGHO empfiehlt sowohl Eculizumab als auch Ravulizumab als Standardtherapie in Kombination mit supportiven Maßnahmen zur Behandlung von Patienten mit hämolytischer PNH, insbesondere bei Komplikationen wie Hämolyse-bedingtem Transfusionsbedarf, stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiertes Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen (12).

Durch die Entwicklung des C5-Komplementinhibitors Eculizumab konnte die hohe Krankheitslast der Patienten mit PNH bereits in der Vergangenheit drastisch reduziert werden: Unter Therapie mit Eculizumab zeigen PNH-Patienten eine nahezu normale Lebenserwartung

sowie ein deutlich verringertes Risiko krankheitsspezifischer Komplikationen (29). Bei Eculizumab handelt es sich um einen rekombinanten, humanisierten monoklonalen Antikörper (67). Eculizumab bindet spezifisch an den Komplementfaktor C5 und inhibiert so die Spaltung von C5 in C5a und C5b, wodurch die Freisetzung des inflammatorischen Anaphylatoxins C5a sowie die C5b-abhängige Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC) blockiert werden. Die unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems und die damit verbundene intravaskuläre Hämolyse werden somit verhindert (3).

Die Verabreichung von Eculizumab erfolgt als intravenöse Infusion. Das komplexe Dosierungsschema besteht aus der Initialisierungsphase und der sich anschließenden Erhaltungsphase und ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg ist eine vierwöchige Initialisierungsphase, bei Patienten von 20 kg bis  $< 40$  kg Körpergewicht eine dreiwöchige Initialisierungsphase und bei Patienten von  $< 20$  kg Körpergewicht eine zweiwöchige Initialisierungsphase mit jeweils wöchentlichem Infusionsintervall vorgesehen. Bedingt durch die Halbwertszeit des Antikörpers von  $11,3 \pm 3,4$  Tagen bei Patienten mit PNH sind innerhalb der Erhaltungsphase Dosierungsintervalle von drei Wochen für Patienten mit 5 kg bis  $< 10$  kg Körpergewicht bzw. zwei Wochen für Patienten mit  $\geq 10$  kg Körpergewicht notwendig (67). Zu beachten gilt zudem, dass die Dosierung von Eculizumab ab einem Körpergewicht von 40 kg nicht individuell an das Körpergewicht angepasst wird (67). Aufgrund der genetischen Ursache der PNH stellt die Behandlung mit Eculizumab eine lebenslange Dauertherapie dar.

Tabelle 3-1: Dosierungsschema von Eculizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis zur Behandlung der PNH (67)

<b>Körpergewicht</b>	<b>Initialdosis<sup>a</sup></b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase</b>
$\geq 5$ kg bis $< 10$ kg	300 mg [1x]	300 mg	Alle 3 Wochen (beginnend in Woche 2)
$\geq 10$ kg bis $< 20$ kg	600 mg [1x]	300 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 2)
$\geq 20$ kg bis $< 30$ kg	600 mg [2x]	600 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 3)
$\geq 30$ kg bis $< 40$ kg	600 mg [2x]	900 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 3)
$\geq 40$ kg	600 mg [4x]	900 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 5)

a: Die Initialdosis wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Häufigkeit der Initialdosis ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten [1x, 2x oder 4x].

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab wurden für pädiatrische PNH-Patienten in der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 1/2-Studie M07-005 mit sieben

Patienten im Alter von 11 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 30$  kg zur Baseline untersucht (17). Diese Kinder zeigten eine deutlich reduzierte Hämolyse unter Behandlung mit Eculizumab, gemessen anhand des Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels und des Transfusionsbedarfs. In einer Metaanalyse der klinischen Studien mit erwachsenen PNH-Patienten zeigte sich unter der Therapie mit Eculizumab zusätzlich eine signifikante Reduktion thromboembolischer Ereignisse (62, 68). Durch die Behandlung mit Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen haben Betroffene eine annähernd normale Lebenserwartung und weisen eine deutliche Minderung der klinischen Manifestationen der PNH sowie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität auf (55, 62, 63).

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

Trotz der geschilderten Vorteile einer Behandlung mit Eculizumab gegenüber den rein supportiven Maßnahmen besteht dennoch ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf bei pädiatrischen PNH-Patienten.

Zunächst muss beachtet werden, dass bei einem Teil der mit Eculizumab behandelten erwachsenen PNH-Patienten, bedingt durch hohe individuelle Unterschiede und Schwankungen der Serumkonzentration des Komplementfaktors C5 über den Dosierungszeitraum hinweg, keine vollständige und nachhaltige Inhibition des Komplementsystems erzielt wurde. So trat bei etwa 5 % bis 10 % der PNH-Patienten zum Ende des 14-tägigen Behandlungszyklus ein Verlust der C5-Komplementinhibition auf, wodurch das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse besteht (8, 69-74). Aufgrund der geringen Anzahl an pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH gibt es für diese Altersgruppe keine Berichte über das Auftreten von Durchbruchhämolysen unter Eculizumab-Therapie. Das mediane Alter bei Auftreten erster Symptome pädiatrischer Patienten liegt bei 14,7 Jahren, sodass Kinder oft erst während der Adoleszenz an PNH erkranken. In der Regel wiegen pädiatrische Patienten somit über 40 kg (Gewichtskategorie der Erwachsenenodosierung) und besitzen durch die ab diesem Gewicht nicht mehr körpergewichtsabhängige Dosierung von Eculizumab ebenfalls das erhöhte Risiko eines Wirkverlustes der C5-Komplementinhibition (17, 29, 67). Somit kann das Körpergewicht auch bei pädiatrischen Patienten erheblichen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit von Eculizumab haben. Zudem wurden bei erwachsenen PNH-Patienten Infusionsintervalle von über 17 Tagen unter einer Behandlung mit Eculizumab generell mit einem erhöhten Risiko einer Durchbruchhämolyse assoziiert (12, 72). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit zur strikten Einhaltung des Behandlungsschemas mit den bei Eculizumab vergleichsweise kurzen Infusionsintervallen.

Bedingt durch den chronischen Verlauf der PNH ist eine lebenslange Dauertherapie, bestehend aus zwei- bis dreiwöchigen Eculizumab-Infusionen sowie einer engmaschigen Verlaufskontrolle, notwendig. Durch diese große behandlungsbedingte Belastung kommt es zu einer signifikanten Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten im Leben der Patienten sowie auch deren Eltern oder anderer betreuender Personen. So ist es für die schulpflichtigen pädiatrischen Patienten notwendig, sich stunden- oder tageweise vom Unterricht in der Schule freistellen zu lassen, um die essenziellen Infusionen erhalten zu können. Somit wird der schulische

Lernerfolg dieser Kinder durch ihre ständigen Fehltag gestört. Diese Fehlzeiten müssen zudem nachgearbeitet werden und bedeuten bei ihrer Häufigkeit eine nennenswerte Belastung (75). Darüber hinaus ist auch die Flexibilität jeglicher Freizeitgestaltung stark beeinträchtigt. Infolgedessen besteht eine zunehmende Gefahr der sozialen Ausgrenzung und Stigmatisierung der pädiatrischen Patienten im schulischen sowie privaten Umfeld, wobei auch hohe psychische und emotionale Belastungen denkbare Folgen sind. Des Weiteren müssen sich auch Eltern oder pflegende Personen der erkrankten Kinder für deren Behandlung von der Arbeit freistellen lassen, was bis zum Verdienstaussfall führen kann.

Zusätzlich zur eigentlichen Behandlungsdauer der Infusion muss in der Regel eine Fahrt des Patienten zusammen mit einer betreuenden Person zur Ambulanz unternommen werden. Es besteht nur in Einzelfällen nach Prüfung des behandelnden Arztes auch die Möglichkeit der Heiminfusion durch eine qualifizierte medizinische Fachkraft (67). Insgesamt betrachtet stellt die Behandlung mit Eculizumab eine sehr zeitintensive Therapie dar. Aus diesen Gründen könnten Patienten Infusionen verpassen und auch eine Ablehnung der Behandlung aufgrund der häufigen Dosisverabreichung ist denkbar. Für Patienten, die sich häufigen Infusionen unterziehen müssten, sind die wichtigsten Gründe für das Ablehnen einer intravenösen Verabreichung hierbei die fehlende Möglichkeit zur Behandlung zu Hause, der mit der intravenösen Verabreichung verbundene Zeitaufwand (z.B. Anreise zum Krankenhaus) oder mit dem Venenzugang assoziierte Probleme und Unbehagen (76).

Zur Gabe einer Infusion wird beim Patienten ein Venenkatheter angelegt. Katheter im Allgemeinen bergen das Risiko für verschiedenartige Komplikationen. Als schwerwiegend einzustufen sind hierbei das Risiko für eine Embolie oder Thrombose sowie einer Blutvergiftung (Infektion in der Blutbahn durch den Port). Des Weiteren treten lokale Infektionen oder Phlebitiden (Venenentzündungen) auf. Besonders beim Portkatheter kann es zu einer unbeabsichtigten Entfernung bzw. Fehllage oder zu einem Defekt des Zugangs kommen (77, 78). Mit Infusionen im Allgemeinen verbundene Komplikationen sind des Weiteren ein Ungleichgewicht des Säure-Base-Haushalts, eine Blutdrucksteigerung bzw. gesteigerte Belastung des Herzens, bedingt durch eine vergrößerte Flüssigkeitsmenge im Körper nach Infusion oder die Bildung von Ödemen (Wasserablagerungen im Gewebe) (77).

Die häufigen Eculizumab-Infusionen stellen daher eine erhebliche Beeinträchtigung des Kindes sowie eine Belastung der Eltern und anderer betreuender Personen dar. Zudem entsteht eine hohes Gesamtrisiko für mit Infusionen assoziierte Komplikationen. Somit kann die Adhärenz (engl. patient compliance) trotz guter Wirksamkeit der Therapie negativ beeinflusst werden. Zusätzlich birgt die Therapie mit Eculizumab eine möglicherweise nicht vollumfängliche Wirksamkeit, da bei erwachsenen PNH-Patienten (Körpergewichtskategorie  $\geq 40$  kg), bedingt durch eine potenziell unvollständige C5-Komplementinhibition, das Risiko von Durchbruchhämolyse bekannt ist. Dies trifft auch auf einen großen Anteil pädiatrischer PNH-Patienten zu, die wie zuvor beschrieben zumeist ebenfalls über 40 kg wiegen und durch die nicht körpergewichtsabhängige Dosierung von Eculizumab ab 40 kg Körpergewicht ebenso die Gefahr einer unvollständigen C5-Komplementinhibition besteht. Folglich besteht in der Behandlung von pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH noch immer ein erheblicher

medizinischer Bedarf für eine Therapie, die zuverlässig vor PNH-assoziierten Symptomen schützt und gleichzeitig die alltäglichen Aktivitäten und schulischen Verpflichtungen der Patienten weniger beeinträchtigt.

### Deckung des therapeutischen Bedarfs

Bei Ravulizumab (Ultomiris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS) handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der wie Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) als C5-Komplementinhibitor wirkt (57). Ravulizumab ist durch die Substitution von vier Aminosäuren eine gezielte Weiterentwicklung von Eculizumab, wodurch die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik des Moleküls erheblich verbessert wurden: Durch den Aminosäureaustausch besitzt Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von  $49,7 \pm 8,9$  Tagen bei PNH-Patienten (Eculizumab:  $11,3 \pm 3,4$  Tage) (73, 74, 79). Das Dosierungsschema von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die Infusionsintervalle unter Behandlung mit Ravulizumab können bei gleichzeitig patientenindividueller, körperrgewichtabhängiger Dosierung gegenüber Eculizumab deutlich verlängert werden, während eine stabile C5-Komplementinhibition gewährleistet wird. Durch die Zulassung von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet kann der therapeutische Bedarf bedingt durch die oben genannten Limitationen von Eculizumab nun auch für pädiatrische Patienten mit PNH gedeckt werden.

Tabelle 3-2: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (57)

Körpergewicht	Initialdosis <sup>a</sup>	Erhaltungsdosis <sup>b</sup>	Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase
≥ 10 kg bis < 20 kg	600 mg	600 mg	Alle 4 Wochen
≥ 20 kg bis < 30 kg	900 mg	2.100 mg	Alle 8 Wochen
≥ 30 kg bis < 40 kg	1.200 mg	2.700 mg	Alle 8 Wochen
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen

a: Die Initialdosis wird einmalig verabreicht.  
b: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis verabreicht.

### Sicherheit und Wirksamkeit

Aufgrund der Beobachtungen in der Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten (80), welche im vorliegenden Nutzendossier deskriptiv mit der Studie M07-005 zur Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten (81) verglichen wurden, zeigte sich ein vergleichbares Wirkungsprofil der beiden

Komplementinhibitoren. Mittels der Studie ALXN1210-PNH-304 konnte für alle patientenrelevanten Endpunkte eine hohe Wirksamkeit von Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden, die sich auch im gemeinsamen Wirkmechanismus von Ravulizumab und Eculizumab begründen lässt (74). Zudem konnte in dem Vergleich der beiden pädiatrischen Studien in Bezug auf die Gesamtbetrachtung der Inzidenz unerwünschter Ereignisse ein sogar noch verbessertes Sicherheitsprofil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab festgestellt werden. In den randomisiert kontrollierten Phase 3-Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen PNH-Patienten mit Verwendung von Eculizumab in der Kontrollgruppe konnte darüber hinaus ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen beiden Komplementinhibitoren ermittelt werden (82, 83). Es werden daher bei der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Eculizumab keine zusätzlichen Risiken bzw. bei pädiatrischen Patienten sogar ein möglicherweise verbessertes Sicherheitsprofil erwartet.

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

Im Gegensatz zu Eculizumab wird Ravulizumab auch bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg körperlsgewichtsabhängig dosiert. Durch die individuell angepasste Dosierung gewährleistet die Therapie mit Ravulizumab so nachweislich bei pädiatrischen sowie erwachsenen Patienten eine sofortige, vollständige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende C5-Inhibition und verhindert zuverlässig eine Durchbruchhämolyse (79, 80, 82).

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

Die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik von Ravulizumab wurden im Vergleich zu Eculizumab deutlich verbessert. Durch die Verlängerung der Infusionsintervalle auf acht Wochen ergibt sich in der jährlichen Erhaltungstherapie eine erhebliche Reduktion der benötigten Infusionen. Unter Eculizumab-Therapie werden jährlich etwa 26 Infusionen benötigt, wobei mit Ravulizumab nur noch 6 Infusionen (bzw. 13 Infusionen für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis  $< 20$  kg) angewendet werden. Im Vergleich zu Eculizumab werden in der jährlichen Erhaltungstherapie unter Ravulizumab etwa 20 Infusionen weniger verabreicht, was einer Reduktion der Anzahl an notwendigen Infusionen um etwa 77 % entspricht (Tabelle 3-3).

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

<b>Komplementinhibitor, Körpergewichtsgruppe</b>	<b>Infusionsintervall während der Erhaltungsphase</b>	<b>Häufigkeit der Infusionsgabe in der Erhaltungsphase pro Behandlungsjahr</b>
Eculizumab (Soliris®) Körpergewicht $\geq 10$ kg	Alle 2 Wochen	Etwa 26
Ravulizumab (Ultomiris®) Körpergewicht $\geq 10$ kg bis < 20 kg	Alle 4 Wochen	13
Ravulizumab (Ultomiris®) Körpergewicht $\geq 20$ kg	Alle 8 Wochen	6

Für erwachsene Patienten mit PNH wurde die Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Substudie, die in der Extensionsphase der randomisiert kontrollierten Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-302 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei zuvor mit Eculizumab behandelten erwachsenen PNH-Patienten erfolgte. In der Substudie ALXN1210-PNH-302s gaben Patienten, die aus der Zeit vor bzw. während der Teilnahme an der Studie ALXN1210-PNH-302 sowohl Erfahrung mit einer Behandlung mit Eculizumab als auch Ravulizumab sowie den assoziierten Dosierungsschemata gemacht hatten, in einem Patientenpräferenz-Fragebogen an, welche der beiden Medikationen sie bevorzugten. Dabei kam es zu einer klaren Bevorzugung von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (83-85): Mit 93 % der Patienten (88/95 Patienten; 95 %-KI = [0,87; 0,98]) präferierte ein signifikant höherer Anteil der Patienten Ravulizumab ( $p < 0,001$ ). Die Faktoren, für die der größte Anteil der befragten erwachsenen Patienten eine Präferenz für die Behandlung mit Ravulizumab angab, waren „Infusionshäufigkeit“ (93/95 Patienten, 98 %), „Möglichkeit, Aktivitäten zu planen“ (92/95 Patienten, 98 %) und „Komfort der Behandlungsanwendung“ (81/95 Patienten, 85 %). Zudem gaben 88 % der Patienten (82/95 Patienten) an, dass sie Ravulizumab aufgrund der „Lebensqualität insgesamt“ bevorzugten. Eine solche Studie wurde aufgrund der geringen Anzahl an pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) für diese Altersgruppe nicht durchgeführt, jedoch sind ähnliche Präferenzen der Betroffenen sowie deren Eltern und pflegenden Personen zu erwarten. Die Ergebnisse zeigen deutlich die Vorteile, die Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Patienten mit PNH bedeutet.

Infolge der reduzierten Infusionsfrequenz werden pädiatrische PNH-Patienten somit weniger häufig stunden- oder tageweise vom schulischen Unterricht freigestellt, um die essenziellen Infusionen erhalten zu können. Es resultiert zudem eine geringere Beeinflussung ihrer Alltagsaktivitäten und vermindert die Gefahr sozialer Ausgrenzung sowie eine mögliche Stigmatisierung der Kinder. Ein verlängertes Infusionsintervall, das mit einer Senkung der behandlungsbedingten Belastung einhergeht, kann bei der Behandlung chronischer

Erkrankungen die Therapieakzeptanz bzw. die Therapieadhärenz fördern und die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen (86). Darüber hinaus bedeutet die geringere Infusionsfrequenz auch für Eltern und pflegende Personen der erkrankten Kinder weitreichende Vorteile, da sie weniger Einschränkungen in Berufs- und Privatleben erfahren. In diesem Zusammenhang sollte weiterhin berücksichtigt werden, dass sich die emotionale Belastung von Eltern und Pflegeverantwortlichen, aber auch Geschwisterkindern sowie weiteren Familienangehörigen verringert. Ein von bis zu zwei auf acht Wochen erweitertes Infusionsintervall (Patienten mit  $\geq 20$  kg Körpergewicht) bedeutet im Fall von Ravulizumab folglich einen erheblichen Zugewinn an Flexibilität und Unabhängigkeit sowie eine enorme Erleichterung im Alltag aller involvierten Personen.

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

Durch die erhebliche Reduktion der benötigten Infusionen kann außerdem das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen unter Therapie mit Ravulizumab minimiert werden. Das Risiko für u.a. eine Embolie, eine Thrombose oder eine Blutvergiftung durch Infektion sowie Phlebitiden (Venenentzündungen), ein häufiges Ungleichgewicht des Säure-Base-Haushaltes, eine Blutdrucksteigerung bzw. eine gesteigerte Belastung des Herzens oder die Bildung von Ödemen (Wasserablagerungen im Gewebe) ist somit reduziert (77).

Zusammenfassend betrachtet birgt eine Therapie mit Ravulizumab durch die erhebliche Reduktion der notwendigen Infusionsfrequenz im Vergleich zu einer Eculizumab-Behandlung eine verringerte Belastung durch die Behandlung selbst. Infolge der vollständig körperrgewichtabhängig individualisierten Dosierung besteht ferner eine sofortige, vollständige und anhaltende C5-Komplementinhibition bei gleichzeitig hervorragendem Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Ravulizumab. Insgesamt wird somit eine gesteigerte Therapieadhärenz erwartet. Ravulizumab deckt den therapeutischen Bedarf nach einer patientenindividuellen Therapie, die eine zuverlässige C5-Komplementinhibition und damit die Vermeidung von Hämolyse-bedingten Komplikationen bei gleichzeitig deutlich verlängerten Dosierungsintervallen gewährleistet.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

PNH zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen und epidemiologische Daten liegen, wie oft bei seltenen Erkrankungen der Fall, nur in begrenztem Umfang vor.

### **Weltweite Prävalenz**

Die weltweite Prävalenz von PNH ist nicht genau bekannt. In der Literatur finden sich Angaben zur Prävalenz, die von 0,5 bis zu 10 Fällen pro Million Personen reichen (59, 87, 88). Eine Übersicht dieser Prävalenzangaben ist in Tabelle 3-4 dargestellt. In den zur Verfügung stehenden Publikationen sind jedoch weder die Primärquelle bzw. die Methodik der Erhebung noch der Erhebungszeitraum, auf den sich die dort gemachten Angaben zur Prävalenz beziehen, eindeutig nachvollziehbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Angaben in diesen Publikationen auf die Epidemiologie der Erkrankung in Deutschland unklar. Es werden keine gesonderten Angaben zur Prävalenz pädiatrischer sowie adoleszenter PNH-Patienten gemacht. Aus den genannten Gründen werden diese Quellen zur Berechnung der Population deutscher PNH-Patienten nicht herangezogen.

Tabelle 3-4: Weltweite Prävalenz der PNH

<b>Land/ Region</b>	<b>Erhebungs- zeitraum</b>	<b>Primärquelle/ Erhebungsmethode</b>	<b>Prävalenz (Fälle pro Million Personen)</b>	<b>Referenz</b>
Weltweit	k.A.	k.A.	1 – 10	Luzzatto et al., 1997 (59)
	k.A.	k.A.	1 – 1,5	Rosse, 2004 (87)
	k.A.	k.A.	0,5 – 1,5	National Organization for Rare Disorders (NORD), 2021 (88)
k.A.: keine oder unklare Angaben.				

### **Prävalenz in Deutschland**

Wie in Tabelle 3-5 gezeigt, liegt zur Schätzung der Prävalenz von PNH in Deutschland lediglich eine Publikation mit Angaben zur Anzahl der PNH-Patienten vor. Zudem kann die Häufigkeit einer Erkrankung in Deutschland mitunter anhand von Aufzeichnungen der vollstationären Krankenhausaufenthalte bestimmt werden.

Tabelle 3-5: Deutsche Quellen zur Anzahl der Patienten mit PNH

Land/ Region	Erhebungszeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten/ Fällen	Referenz
Deutschland	1969 – 1994 (25 Jahre)	Diagnosen innerhalb eines Zentrums	40 Patienten (8 Patienten ≤ 20 Jahre)	Späth-Schwalbe et al., 1995 (50)
	2018 (1 Jahr)	Vollstationäre Krankenhausaufenthalte	87 Fälle <sup>a</sup> (1 Fall < 18 Jahre)	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020 (89)
	2019 (1 Jahr)		86 Fälle <sup>a</sup> (1 Fall < 18 Jahre)	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021 (90)
a: Diese Fallzahl entspricht einer Datensatzbeschreibung, d.h. bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Patienten wurde für jeden Krankenhausaufenthalt ein Datensatz erstellt, wodurch Mehrfachzählungen enthalten sind. Die Identifizierung der Patienten erfolgt anhand der Angaben zur Hauptdiagnose, inkl. Hauptdiagnose PNH auf Basis der vierstelligen ICD10-Kodierung D59.5. Die Datensätze schließen im Krankenhaus verstorbene, nicht jedoch teilstationär oder ambulant behandelte Patienten mit ein.				

Späth-Schwalbe et al. (1995) geben eine Gesamtzahl von 40 Patienten an, für welche innerhalb eines Zeitraums von 25 Jahren in einem Behandlungszentrum, der Abteilung Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm, die Diagnose PNH gestellt wurde (50). Die anamnestisch ermittelte Erstmanifestation der Erkrankung erfolgte bei einem dieser Patienten im Alter von höchstens 10 Jahren und bei sieben dieser Patienten im Alter zwischen 10 und 20 Jahren. Da die Daten jedoch lediglich aus diesem einzelnen Behandlungszentrum stammen, bilden sie nicht die gesamte Population der PNH-Patienten in Deutschland ab. Zudem kann die Grundgesamtheit der Bevölkerung dieser regionalen Erhebung nicht bestimmt werden, sodass die Ermittlung einer Prävalenz anhand dieser Quelle nicht möglich ist.

Des Weiteren lagen im Jahr 2018 bzw. im Jahr 2019 nach Angaben des Statistischen Bundesamts insgesamt 87 Fälle bzw. 86 Fälle in Deutschland vor, in denen Patienten nach einer vollstationären Behandlung mit der Hauptdiagnose PNH (ICD10-Kodierung D59.5) aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Innerhalb dieser Fallzahlen war 2018 und 2019 jeweils ein pädiatrischer Patient (< 18 Jahre) vorhanden (89, 90). Stationäre Krankenhausaufenthalte spielen in der Therapie der PNH jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da die Infusion eines C5-Komplementinhibitors sowie supportive Maßnahmen in der Regel ambulant erfolgen. Zudem schließt die angegebene Fallzahl Mehrfachzählungen mit ein und wird daher nicht als repräsentativ für die Gesamtzahl von PNH-Patienten in Deutschland betrachtet. Aus den genannten Gründen wird diese Quelle nicht weiter in Betracht gezogen.

### Landesspezifische Prävalenzen

Tabelle 3-6 gibt eine Übersicht über die in der Literatur berichteten landesspezifischen Daten zur Prävalenz von PNH in Nordamerika, Asien und Europa wieder. Bis auf die Publikation von Hansen et al. (2020) beinhaltet keine dieser Quellen gesonderte Angaben zu pädiatrischen und adoleszenten Patienten mit PNH.

Tabelle 3-6: Landesspezifische Prävalenzen der PNH

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Prävalenz (Fälle pro Million Personen)	Referenz
<b>Nordamerika</b>					
Kanada	k.A.	k.A.	90	3 – 4	Kanadische Vereinigung der PNH- Patienten, 2019 (91)
USA	2015 – 2018	Retrospektive Kohortenstudie, basierend auf arbeitgeberfinanzierten Versorgungsdaten, nach ICD10- Kodierung	k.A.	12 – 13	Jalbert et al., 2019 (92)
<b>Asien</b>					
China/ Taiwan	k.A.	k.A., landesspezifische Literaturrecherche	k.A.	6,14 (China); 8 (8 Provinzen in China); 14,19 (6 Provinzen in China); 4,5 (Taiwan)	He et al., 2019 (93)
<b>Europa</b>					
England (Yorkshire/ Lincolnshire)	1991 – 2006 (15 Jahre)	Epidemiologische Studie	76	15,9	Hill et al., 2006 (94)
Frankreich	k.A.	k.A.	k.A.	12,5	Orphanet, 2017 (95)
Dänemark	1980	Dänisches nationales Patientenregister, nach ICD8- bzw. ICD10- Kodierung	116	1,8 (Patienten < 20 Jahre: 0,0)	Hansen et al., 2020 (96)
	2000			6,9 (Patienten < 20 Jahre: 1,6)	
	2015			10,4 (Patienten < 20 Jahre: 3,8)	
k.A.: keine oder unklare Angaben.					

Die kanadische Vereinigung von PNH-Patienten („Canadian Association of PNH patients“, 2019) berichtet für Kanada eine Prävalenz der PNH von 3 bis 4 Fällen pro Million Personen (91). Diese Schätzung basiert auf einer landesweiten Erhebung der Patientenzahlen. Dabei sind

jedoch der Erhebungszeitraum sowie die Methode der Erhebung nicht nachvollziehbar dargelegt. Zudem ist unklar, inwieweit diese aus dem nordamerikanischen Raum stammende Angabe zur Prävalenz von PNH auf die deutsche PNH-Patientenpopulation übertragbar ist. Somit wird diese Quelle zur Bestimmung der Prävalenz von PNH in Deutschland nicht herangezogen.

Jalbert et al. (2019) veröffentlichten eine retrospektive Kohortenstudie, welche auf arbeitgeberfinanzierten Versorgungsdaten der Truven US MarketScan Commercial/Medicare basiert (92). Diese Versorgungsdaten von insgesamt etwa 30 Millionen versicherten US-Amerikanern liegen für den Zeitraum von Anfang 2015 bis Mitte 2018 vor, aus welchen die PNH-Patienten anhand ihrer ICD10-Kodierung identifiziert wurden. Es wurde eine Prävalenz der PNH von 12 bis 13 Fällen pro Million Personen errechnet. Die Daten sind stellvertretend für die arbeitende Bevölkerung der USA, wobei sie jedoch nicht als repräsentativ für deren Gesamtbevölkerung gewertet werden können. Zudem ist eine Übertragbarkeit dieser Quelle auf die europäische Epidemiologie von PNH fragwürdig. Die Publikation wird somit nicht zur Berechnung der Größe der deutschen PNH-Population herangezogen.

He et al. (2019) ermittelten die Prävalenz von PNH in einer für China und Taiwan spezifischen Literaturrecherche (93). Dabei wurden Prävalenzen von 6,14 Fällen pro Million Personen für China, von 8 Fällen pro Million Personen für acht Provinzen in China, von 14,19 Fällen pro Million Personen für sechs Provinzen in China und von 4,5 Fällen pro Million Personen für Taiwan bestimmt. Bei jeder dieser Angaben sind jedoch der Erhebungszeitraum sowie die Erhebungsmethode nicht nachvollziehbar. Zudem sind diese Angaben aus dem asiatischen Raum im Hinblick auf die Ethnizität sowie die Versorgungssituation nicht auf den deutschen Kontext übertragbar. Somit wird diese Quelle nicht weiter in Betracht gezogen.

In einer systematischen, epidemiologischen Studie schätzten Hill et al. (2006) für England eine regionale, anhand eines Zeitraums von 15 Jahren bestimmte Prävalenz der PNH von 15,9 Fällen pro Million Personen (94). Dieses Ergebnis basiert auf einer Erhebung im Zeitraum von 1991 bis 2006 in der Region Yorkshire/ Lincolnshire. In dieser Region wurden die Überlebensdaten aller mit PNH diagnostizierter Patienten anhand von Aufzeichnungen der Gesundheitsbehörden erhoben. Die PNH-Diagnose wurde in einem einzelnen Referenzlabor, dem „Haematology Malignancy Diagnostic Service“, auf Basis von durchflusszytometrischen Analysen bei dem Fehlen GPI-verankerter Antigene auf Erythrozyten und Neutrophilen gestellt. Während des Studienzeitraums wurden 76 PNH-Patienten diagnostiziert. Bezogen auf die Studienpopulation von 3.742.835 Einwohnern, wurde so eine Inzidenz von 1,3 Fällen pro Million Personen pro Jahr errechnet. Basierend auf dieser Inzidenz und den errechneten Überlebensraten wurde eine Prävalenz von 15,9 Fällen pro Million Personen geschätzt. Diese Studie besitzt eine nachvollziehbare Methodik sowie einen klar definierten Erhebungszeitraum. Sie ist allerdings nicht übertragbar auf den deutschen Kontext, da die Erhebung vor Einführung der Komplementinhibitor-Therapie mit Soliris® (Eculizumab) im Jahr 2007 erfolgte. Die Behandlung mit Eculizumab hat die Lebenserwartung der PNH-Patienten enorm verbessert und somit auch Auswirkungen auf die Prävalenz der Erkrankung. Zwar ist Hill et al. (2006) als verlässliche und solide Quelle zu betrachten, da die Gegebenheiten in der Studie aber von der

aktuellen Versorgungsrealität deutscher PNH-Patienten abweichen, wird diese Quelle zur Schätzung der Populationsgröße nicht berücksichtigt.

Auf dem Portal für seltene Erkrankungen und Orphan-Arzneimittel „Orphanet“ (2017) ist für Frankreich eine Prävalenz der PNH von 12,5 Fällen pro Million Personen angegeben (95). Auch hier sind der Erhebungszeitraum sowie die Methode der Erhebung nicht nachvollziehbar dargelegt. Aus diesem Grund ist die Angabe nicht zur Ermittlung der deutschen Prävalenz von PNH geeignet.

Hansen et al. (2020) geben anhand des dänischen nationalen Patientenregisters im Rahmen einer Studie der Epidemiologie von erworbenen hämolytischen Anämie-Erkrankungen eine Prävalenz der PNH von 1,8 Fällen pro Million Personen für das Jahr 1980, von 6,9 Fällen pro Million Personen für das Jahr 2000 sowie von 10,4 Fällen pro Million Personen für das Jahr 2015 für Dänemark an (96). Zudem legen Hansen et al. (2020) ebenfalls Prävalenzen für pädiatrische Patienten im Alter von bis zu 20 Jahren dar: Für das Jahr 1980 konnten keine pädiatrischen Patienten ermittelt werden (0,0 Fälle pro Million Personen). Für das Jahr 2000 wurden jedoch für PNH-Patienten unterhalb von 20 Jahren 1,6 Fälle pro Million Personen und für das Jahr 2015 3,8 Fälle pro Million Personen anhand des Patientenregisters bestimmt. Die Identifikation der insgesamt 116 PNH-Patienten erfolgt landesweit entsprechend des Erhebungszeitraums nach ICD8- (bis 1994) bzw. ICD10-Kodierung. Aufgrund des überalterten Charakters der Angaben von 1980 und 2000 sind diese für den derzeitigen deutschen Versorgungskontext nicht verwendbar. Der Komplementinhibitor Soliris® (Eculizumab) ist seit 2007 verfügbar und hat die Lebenserwartung der PNH-Patienten seither enorm verbessert. Daher sollten generell nur Quellen nach Einführung der Eculizumab-Therapie berücksichtigt werden, da die gesteigerte Lebenserwartung der Patienten vermutlich auch die Prävalenz der Erkrankung erhöht hat. Die ermittelten Prävalenzen für das Jahr 2015 sind daher als verlässlich zu bewerten und werden im Folgenden zur Bestimmung der Populationsgröße deutscher PNH-Patienten herangezogen.

### **Inzidenz**

Auch die Datenlage zur Inzidenz von PNH ist weltweit, für Nordamerika sowie für den europäischen Kontext sehr limitiert und die Spannweite der in der Literatur angegebenen Inzidenz liegt bei etwa 0,4 bis 10 Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr (58, 92, 94, 96-98) (siehe Tabelle 3-7). Zudem ist für den asiatischen Raum eine noch breitere Spanne der Inzidenz von 0,41 bis zu 27 Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr veröffentlicht (93). Neben der fragwürdigen Übertragbarkeit auf die deutsche Patientenpopulation der Quellen, welche die weltweite, nordamerikanische und asiatische Inzidenz von PNH behandeln, bleiben bei der überwiegenden Zahl der Referenzen zudem der Erhebungszeitraum sowie die Primärquelle bzw. die Erhebungsmethode unklar, sodass diese Publikationen nicht weiter in Betracht gezogen werden. Ferner existieren keine Quellen für die Inzidenz der PNH in Deutschland.

Tabelle 3-7: Inzidenz von PNH (weltweit und länderspezifisch)

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Inzidenz (Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr)	Referenz
<b>Weltweit</b>					
Weltweit	k.A.	k.A.	k.A.	1 – 1,5	Hill et al., 2017 (58)
<b>Nordamerika</b>					
USA	k.A.	k.A.	k.A. (Kinder und Jugendliche: 10 %)	1 – 5	Arruda et al., 2010 (97)
USA	2015 – 2018	Retrospektive Kohortenstudie, basierend auf arbeitgeberfinanzierten Versorgungsdaten, nach ICD10-Kodierung	257 (8/257 Patienten < 18 Jahre: 3,1 %)	5,7	Jalbert et al., 2019 (92)
<b>Asien</b>					
China/ Taiwan	k.A.	k.A., landesspezifische Literaturrecherche	k.A.	27 (Mudanjiang, Heilongjiang); 10 (China); 2,1 (China); 0,41 (China); 0,63 (6 Provinzen in China)	He et al., 2019 (93)
<b>Europa</b>					
England (Yorkshire/ Lincolnshire)	1991 – 2006 (15 Jahre)	Epidemiologische Studie	76	1,3	Hill et al., 2006 (94)
Europa	k.A.	k.A.	k.A.	1,3 – 10	Gulbis et al., 2010 (98)
Dänemark	1980 – 1993	Dänisches nationales Patientenregister, nach ICD8- bzw. ICD10-Kodierung	116	0,4 (Patienten < 20 Jahre: 0,1)	Hansen et al., 2020 (96)
	1994 – 2007			0,5 (Patienten < 20 Jahre: 0,1)	
	2008 – 2016			0,8 (Patienten < 20 Jahre: 0,1)	
k.A.: keine oder unklare Angaben.					

Ausnahmen bilden die Studien von Jalbert et al. (2019), Hill et al. (2006) und Hansen et al. (2020). Jalbert et al. (2019) veröffentlichten, wie oben beschrieben, eine retrospektive Kohortenstudie, welche auf arbeitgeberfinanzierten Versorgungsdaten basiert (92). Anhand von 257 Patienten wurde eine Inzidenz der PNH von 5,7 Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr berechnet. 8/257 Patienten (3,1 %) besaßen ein Alter unterhalb von 18 Jahren. Die Daten sind stellvertretend für die arbeitende Bevölkerung der USA, wobei sie jedoch nicht als repräsentativ für deren Gesamtbevölkerung gewertet werden können. Zudem ist eine Übertragbarkeit dieser Quelle auf die europäische Epidemiologie von PNH fragwürdig. Die Publikation wird somit nicht zur Berechnung der Inzidenz von PNH herangezogen.

Hill et al. (2006) geben auf Basis der Ergebnisse der zuvor dargestellten systematischen, epidemiologischen Studie eine Inzidenz von 1,3 Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr für die Region Yorkshire/ Lincolnshire in England an (94). Die Inzidenzrate in dieser Publikation stellt eine verlässliche und solide Quelle zur Schätzung der Inzidenz von PNH in Deutschland dar. Die Quelle enthält jedoch keine Angaben zur Inzidenz von PNH bei pädiatrischen und adoleszenten Patienten.

Hansen et al. (2020) schätzten anhand des dänischen nationalen Patientenregisters im Rahmen einer landesweiten Studie der Epidemiologie von erworbenen hämolytischen Anämie-Erkrankungen eine jährliche Inzidenz der PNH von 0,4 Neuerkrankungen pro Million Personen für 1980 bis 1993, von 0,5 Neuerkrankungen pro Million Personen für 1994 bis 2007 sowie von 0,8 Neuerkrankungen pro Million Personen für 2008 bis 2016 für Dänemark (96). Zudem bestimmten Hansen et al. (2020) ebenfalls Inzidenzen für pädiatrische Patienten im Alter von bis zu 20 Jahren. Dabei konnte für alle drei Zeiträume eine konstante Inzidenz für pädiatrische Patienten unterhalb von 20 Jahren von 0,1 Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr ermittelt werden. Aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen durch den überalterten Charakter der Angaben für 1980 bis 1993 sowie auch 1994 bis 2007, können nur die Angaben zur Inzidenz für den Zeitraum von 2008 bis 2016 als verlässlich bewertet und somit im Folgenden herangezogen werden.

### **Gesamtpopulation der PNH-Patienten in Deutschland**

Die Gesamtpopulation der PNH-Patienten in Deutschland wird zunächst auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten verlässlichen Quellen für die Prävalenz von PNH sowie der Bevölkerungszahlen für Deutschland errechnet.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland betrug zum 31. Dezember 2020 nach Angaben des Statistischen Bundesamts 83.155.031 Personen (99). Nach Hansen et al. besteht eine Prävalenz von 10,4 PNH-Fällen pro Million Personen, was einer Gesamtanzahl von 864 Patienten mit PNH in Deutschland entspricht (96). Die Anzahl der Einwohner in Deutschland, welche sich in einem Alter von unterhalb 20 Jahren befinden, wird mit 15.334.574 Personen (Stand: 31. Dezember 2020) angegeben (99). Hansen et al. berichten von einer PNH-Prävalenz von 3,8 Fällen pro Million Personen bei Betrachtung von pädiatrischen und adoleszenten Patienten im Alter von bis zu 20 Jahren. Somit errechnet sich für diese Altersgruppe (< 20 Jahre) eine absolute Anzahl von 58 PNH-Patienten in Deutschland.

***Daten aus dem internationalen PNH-Register***

Das internationale PNH-Register (NCT01374360) ist eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie, die 2004 initiiert wurde, um den natürlichen Krankheitsverlauf von PNH zu untersuchen. Die Teilnahme am Register erfolgt freiwillig. Studieneinschlusskriterien für das PNH-Register sind, unabhängig vom Therapiestatus, eine klinische PNH-Diagnose mittels geeigneter diagnostischer Methodik und/oder ein detektierbarer PNH-Klon von  $\geq 0,01\%$ . Der PNH-Klon ist dabei definiert als eine GPI-defiziente Population von Granulozyten und/oder Erythrozyten und bezeichnet des Weiteren den Anteil des PNH-Klons gegenüber den gesunden Zellen des entsprechenden Typs (100). Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in Abschnitt 3.2.6. Eine Übersicht über die Anzahl der Studienteilnehmer in diesem internationalen Patientenregister ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Anzahl der Studienteilnehmer im internationalen PNH-Register

Land/ Region	Anzahl der Studienteilnehmer	Zeitpunkt der Datenerhebung	Referenz
Weltweit	5489 Patienten jemals eingeschlossen <sup>a</sup>	Jan 2021	Internationales PNH-Register, 2021 (101)
<b>Deutschland</b>	626 Patienten jemals eingeschlossen <sup>a</sup> , darunter 34 Patienten < 18 Jahre <sup>b</sup>	Jan 2021	Deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers, 2021 (102, 103)
	<b>Derzeitig in die deutsche Kohorte des Registers eingeschlossene Patienten &lt; 18 Jahre: 0</b>	Juli 2021	Deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers, 2021 (104)
<p>a: Die Angabe bezieht sich auf eingeschlossene Patienten mit vollständig berichteten Grundcharakteristika (Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Registeraufnahme, Behandlungsstatus mit Eculizumab oder Ravulizumab).</p> <p>b: Die Angabe entspricht der Alterskategorie des Patienten bei Beginn der Erkrankung PNH.</p>			

Im Januar 2021 waren weltweit 5489 PNH-Patienten mit Angabe valider Grundcharakteristika jemals im internationalen PNH-Register eingeschlossen (101). Die deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers umfasste zu diesem Zeitpunkt entsprechend 626 Patienten, wobei 34 dieser Patienten (5,4 %) zu Beginn ihrer PNH-Erkrankung ein Alter von weniger als 18 Jahren besaßen (102, 103). Basierend auf einer weiteren Analyse sind derzeitig (Datenschnitt: Juli 2021) keine Patienten mit einem Alter von unter 18 Jahren in der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers eingeschlossen (104).

Da der Studieneinschluss in dieses Register unabhängig von Krankheitsaktivität und Therapiestatus erfolgt, ist davon auszugehen, dass die im Register eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die deutsche PNH-Patientenpopulation sind. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass nicht alle PNH-Patienten in Deutschland in das PNH-Register eingeschlossen sind. Für die Schätzung der Prävalenz von PNH in Deutschland wird die Anzahl der derzeitig

in der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers eingeschlossenen Patienten somit als Untergrenze für die Populationsgröße der PNH-Patienten in Deutschland herangezogen.

Um die Schätzung der tatsächlichen Patientenzahl möglichst differenziert abbilden zu können und dabei die Unsicherheiten zu berücksichtigen, mit denen die Bestimmung der Prävalenz seltener Erkrankungen wie PNH behaftet ist, wird die Anzahl der PNH-Patienten in Deutschland im Folgenden als Spanne angegeben. Auf Basis der Anzahl der derzeit in der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers eingeschlossenen pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) als Untergrenze sowie der anhand von Hansen et al. geschätzten Prävalenz pädiatrischer PNH-Patienten (< 20 Jahre) als Obergrenze ergibt sich eine **Gesamtpopulation von 0 bis 58 pädiatrischen PNH-Patienten** in Deutschland. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Bestimmung der Prävalenz basierend auf Hansen et al. im Hinblick auf die Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet pädiatrischer PNH-Patienten (< 18 Jahre) vermutlich eine Überschätzung der Obergrenze beinhaltet, da diese Quelle Patienten in einem Alter von weniger als 20 Jahren umfasst. Bedingt durch die limitierte Datenlage zur Epidemiologie von PNH, stellt diese Publikation dennoch die best verfügbare Quelle zur Bestimmung der Obergrenze dar.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

PNH ist eine erworbene, hämatologische Erkrankung, welche durch somatische Genmutationen auf Stammzellebene hervorgerufen wird. Diese zufälligen Genmutationen erfolgen mit einer konstanten Mutationsrate während der Replikation von hämatopoetischen Stammzellen (105). Zusätzlich ist eine klonale Expansion mutierter Stammzellen, d.h. eine positive Selektion dieser Zellen nötig (106). Mutagene Faktoren sowie der Prozess der klonalen Expansion sind hierbei noch nicht hinreichend verstanden, um einen eindeutigen quantifizierbaren Zusammenhang zwischen möglicherweise variierenden Umweltfaktoren und der Krankheitsentstehung identifizieren zu können. Jedoch sind keine Veränderungen hinsichtlich dieser Faktoren zu erwarten.

Als eine chronische Erkrankung mit geringen Heilungschancen sind bei PNH für die prävalente Zielpopulation von Ravulizumab mit Ausnahme des Einflusses durch Neuerkrankungen und Sterbefälle keine wesentlichen Veränderungen zu erwarten. Zudem besteht laut Hansen et al. bereits seit 1980 eine konstante Inzidenzrate der PNH von 0,1 Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr bei pädiatrischen Patienten in einem Alter von unterhalb 20 Jahren (96). Rechnerisch ergeben sich somit ein bis zwei neuerkrankte pädiatrische PNH-Patienten pro Jahr (Einwohnerzahl in Deutschland < 20 Jahre: 15.334.574 Personen; Stand: 31. Dezember 2020) (99).

Seit der Möglichkeit für eine Behandlung mit Soliris® (Eculizumab) haben PNH-Patienten zudem eine annähernd normale Lebenserwartung, sodass von keinem durch die Sterberate bedingten Rückgang der Zielpopulation auszugehen ist (62). Die Neuerkrankungs- und die Sterberate von PNH-Patienten sind demnach nahezu proportional zu der Geburten- und Sterberate der Gesamtbevölkerung. Die Anzahl von PNH-Patienten in Deutschland ist daher direkt von der Entwicklung der Einwohnerzahl in Deutschland abhängig.

Die Durchflusszytometrie stellt den derzeitigen diagnostischen Standard für die Diagnosestellung der PNH in Deutschland dar und ist in der aktuellen medizinischen Leitlinie der DGHO für PNH verankert (12). Auch weltweit entspricht die Durchflusszytometrie als zuverlässige und effektive Diagnosemethode dem aktuellen Stand der Technik (9, 58). Es sind keine kurz- und mittelfristigen Änderungen hinsichtlich des diagnostischen Standards für PNH zu erwarten, sodass sich in absehbarer Zeit aufgrund alternativer Diagnosemethoden keine Veränderungen in der Prävalenz ergeben werden. Zusammenfassend betrachtet liegen keinerlei Hinweise für eine wesentliche Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz der PNH in den kommenden fünf Jahren vor.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (107)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ravulizumab (Ultomiris®)	0 – 39	0 – 34

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Eine Übersicht über die einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nachfolgend in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (107)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
1a	Prävalenz pädiatrischer PNH-Patienten (< 20 Jahre)	3,8 Fälle pro Million Personen	Hansen et al., 2020 (96)
1b	Gesamtbevölkerung Deutschland im Alter von < 20 Jahren (31. Dezember 2020)	15.334.574	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021 (99)
2	Anzahl an pädiatrischen PNH-Patienten in Deutschland	0 – 58	Deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers, 2021 (Untergrenze) (104); nach Hansen et al., 2020 (Obergrenze) (96)
3a	Anteil an pädiatrischen Patienten mit behandlungsbedürftiger hämolytischer PNH (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität)	68 %	Deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers, 2021 (108)
3b	Anzahl an pädiatrischen Patienten mit behandlungsbedürftiger hämolytischer PNH (Zielpopulation)	0 – 39	–
4	Versicherte in der GKV (Dezember 2020)	73.481.754 (88,4 %)	Bundesministerium für Gesundheit, 2021 (109)
5	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	0 – 34	–

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Wie zuvor beschrieben, wurde die Gesamtanzahl der pädiatrischen PNH-Patienten in Deutschland auf Basis der geschätzten Prävalenz der Erkrankung sowie der Daten eines Patientenregisters ermittelt. Basierend auf der PNH-Prävalenz pädiatrischer Patienten von 3,8 Fällen pro Million Personen nach Hansen et al. (2020), wurde anhand der deutschen Gesamtbevölkerung im Alter von unterhalb 20 Jahren von 15.334.574 Personen (Stand: 31. Dezember 2020) eine Obergrenze der pädiatrischen PNH-Population in Deutschland von 58 Patienten errechnet (96) (siehe Tabelle 3-10, Schritt 1a/b und 2). Es muss jedoch beachtet werden, dass die Bestimmung der Prävalenz basierend auf Hansen et al. im Hinblick auf die

Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet pädiatrischer PNH-Patienten (< 18 Jahre) vermutlich eine Überschätzung der Obergrenze beinhaltet, da diese Quelle Patienten in einem Alter von weniger als 20 Jahren umfasst (< 20 Jahre). Bedingt durch die limitierte Datenlage zur Epidemiologie von PNH, stellt diese Publikation dennoch die best verfügbare Quelle zur Bestimmung der Obergrenze dar. Die deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers umfasste zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts (Stand: Juli 2021) keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH (104). Somit wurden 0 Patienten als Untergrenze der Anzahl an pädiatrischen PNH-Patienten in Deutschland herangezogen (siehe Tabelle 3-10, Schritt 2).

Zur Errechnung der Zielpopulation von Ravulizumab wurden im Folgenden nur Patienten mit einer behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH berücksichtigt. Ravulizumab (Ultomiris®) ist 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 klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (57).

Da davon auszugehen ist, dass die im Register eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die deutsche PNH-Patientenpopulation sind, wurde nachfolgend der Anteil pädiatrischer Patienten (< 18 Jahre) mit einer behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH anhand der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers ermittelt (Datenschnitt: April 2021) (108). Zur Analyse dieses Anteils der Patienten im Register wurden folgende Kriterien angewendet (28, 100): Zum Zeitpunkt der Analyse lag in der deutschen Kohorte von insgesamt 19 jemals in das PNH-Register eingeschlossenen, pädiatrischen PNH-Patienten ein vollständiger Datensatz hinsichtlich der Krankheitsaktivität bei Beginn der PNH-Erkrankung vor. Eine hohe Krankheitsaktivität (engl. high disease activity, HDA) der PNH war definiert als der Nachweis einer signifikanten Hämolyse ( $LDH \geq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs) innerhalb von sechs Monaten vor der Erhebung sowie dem Vorliegen von mindestens einem der folgenden häufig berichteten Krankheitsanzeichen: Vorgeschichte einer schweren vaskulären Komplikation (engl. major adverse vascular event, MAVE, einschließlich Thrombose), Anämie (Hämoglobin < 100 g/L), abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue, Hämoglobinurie, und/oder erektile Dysfunktion (28). Als Baseline wurde bei Patienten, die noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden ( $n = 4$ ), der Zeitpunkt des Studieneinschlusses und bei Patienten, die aktuell oder in der Vorgeschichte mit Eculizumab behandelt wurden ( $n = 15$ ), der Behandlungsbeginn definiert. Somit geschah die Analyse der Krankheitsaktivität unabhängig vom Status einer möglichen nachfolgenden Eculizumab-Behandlung der Patienten.

10/15 pädiatrische Patienten (66,7 %), welche jemals mit Eculizumab behandelt wurden, zeigten in der Analyse eine hohe Krankheitsaktivität zur Baseline. 3/4 pädiatrische Patienten (75,0 %), welche niemals mit einem Komplementinhibitor therapiert wurden, besaßen ebenfalls eine hohe Krankheitsaktivität zur Baseline. Somit kann bei insgesamt 13/19 dieser Patienten (68 %) davon ausgegangen werden, dass sie aufgrund ihrer hohen Krankheitsaktivität zur

Baseline den Zustand einer behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH erfüllten (108). Der Anteil an pädiatrischen Patienten mit behandlungsbedürftiger hämolytischer PNH beträgt somit 68 %. Die Quelle Mercur et al. fasst zudem die Häufigkeit der klassischen PNH im Vergleich zum Vorkommen einer Knochenmarkserkrankung assoziiert mit einem PNH-Klon bei pädiatrischen PNH-Patienten zusammen: Bei Betrachtung von repräsentativen Studien mit mindestens 10 Patienten ergibt sich eine Spanne von 0 % bis 50 % der klassischen, d.h. hämolytischen PNH gegenüber einer Knochenmarkserkrankung assoziiert mit einem PNH-Klon (32). Als konservativer Ansatz werden die Berechnungen im Folgenden mit dem höchsten ermittelten Anteil an Patienten mit hämolytischer PNH von 68 % durchgeführt, wobei dies möglicherweise in einer Überschätzung der Populationsgröße resultieren könnte. Bezogen auf die Gesamtpopulation pädiatrischer PNH-Patienten (68 % von 0 bzw. 58 pädiatrischen PNH-Patienten) ergibt sich somit die Anzahl **pädiatrischer Patienten mit behandlungsbedürftiger hämolytischer PNH von 0 bis 39 in der Zielpopulation** von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Tabelle 3-10, Schritt 3a/b).

Für Ravulizumab besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg (57). Aus diesem Grund müssen zur Ermittlung der Zielpopulation von Ravulizumab PNH-Patienten, welche bis zu 10 kg wiegen, gesondert berücksichtigt werden. Eine Analyse des Anteils an pädiatrischen PNH-Patienten mit einem Körpergewicht von unterhalb 10 kg liegt jedoch nicht vor. In der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers (Datenschnitt: Januar 2021) ist nur ein Patient (1/34 Patienten; 2,9 %) vorhanden, welcher sich zu Beginn der Erkrankung in einem Alter von bis zu zwei Jahren befand (103). Kinder erreichen allerdings bereits im Alter von einem Jahr ein durchschnittliches Körpergewicht von 11 kg (110). Da der Anteil an pädiatrischen PNH-Patienten mit einem Körpergewicht von unterhalb 10 kg somit vernachlässigbar gering ist, wird im Folgenden weiterhin von einer Spanne von 0 bis 39 pädiatrischen PNH-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab ausgegangen.

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-10, Schritt 4 und 5) ist zum Ende des Jahres 2020 von einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.155.031 Personen auszugehen (Stand: 31. Dezember 2020) (99). Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Dezember 2020 insgesamt 73.481.754 Personen in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert (109). Dies entspricht einem Anteil von 88,4 % der Gesamtbevölkerung. Mit diesem GKV-Anteil und der ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation lässt sich die Anzahl der **GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab auf 0 bis 34 Personen** berechnen.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben*

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit behandlungsbedürftiger hämolytischer PNH laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet	Kein Zusatznutzen belegt	0 – 34

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Therapie erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- Bei Patienten, die eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen.
- Bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (57).

Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren (Komplementinhibitor-naive Patienten), und bereits mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (57).

PNH ist eine sehr seltene Erkrankung, für deren Behandlung immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine Therapie besteht, die allen Patienten eine zuverlässige C5-Komplementinhibition gewährleistet. Patienten benötigen einen anhaltenden, wirksamen Schutz vor potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolysen und weiteren PNH-assoziierten Symptomen sowie eine Therapie, welche gleichzeitig die alltäglichen Aktivitäten der Patienten sowie ihrer Familien und weiteren betreuenden Personen durch eine geringe Frequenz der Behandlungsintervalle weniger stark beeinträchtigt.

Ravulizumab besitzt eine hervorragende Wirksamkeit bei patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität sowie ein gutes Sicherheitsprofil, welches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris® (Eculizumab) in Bezug auf die Gesamtbetrachtung der Inzidenz unerwünschter Ereignisse sogar als verbessert bewertet werden kann. In der Gesamtschau aller

patientenrelevanten Endpunkt wird kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2). Bei PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, welche bei Kindern ein noch deutlich geringeres Vorkommen zeigt. Daher muss die Evidenz, bedingt durch die geringe Anzahl der Studienteilnehmer, jedoch mit einer Unsicherheit betrachtet werden. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab reduziert Ravulizumab die behandlungsbedingte Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Patienten sowie deren betreuenden Personen durch Verlängerung der Infusionsintervalle. Dieser Zusatznutzen von Ravulizumab besteht für pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit einer behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist detailliert in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die laut Produktinformation für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage kommen. Insgesamt beträgt die Anzahl dieser PNH-Patienten in der GKV schätzungsweise zwischen 0 und 34 Personen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

**Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen.

Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde im Zeitraum von März 2021 bis Juni 2021 eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand in der Datenbank PubMed statt. Für die Suche wurden folgende Begriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

**Englischsprachige Recherche:**

„paroxysmal nocturnal h(a)emoglobinuria“, „PNH“, „intravascular h(a)emolysis“, „symptoms“, „quality of life“, „complications“, „diagnosis“, „diagnostics“, „flow cytometry“, „therapy“, „supportive“, „Eculizumab“, „Soliris“, „complement inhibition“, „breakthrough h(a)emolysis“, „patient“, „Germany“

**Deutschsprachige Recherche:**

„Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie“, „PNH“, „intravaskuläre Hämolyse“, „intravasale Hämolyse“, „Symptome“, „Lebensqualität“, „Komplikationen“, „Diagnose“, „Diagnostik“, „Durchflusszytometrie“, „Therapie“, „supportiv“, „Eculizumab“, „Soliris“, „Komplementinhibition“, „Durchbruchhämolyse“, „Patient“, „Deutschland“

Die Identifizierung medizinischer Leitlinien für Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie in Deutschland erfolgte gezielt auf dem Portal AMWF online sowie Onkopedia, dem Leitlinienportal der DGHO (12).

**Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3**

Zur Informationsbeschaffung epidemiologischer Daten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab wurde eine Literaturrecherche wie im obigen Absatz beschrieben durchgeführt. Es wurden hierzu folgende Suchbegriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

**Englischsprachige Recherche:**

„paroxysmal nocturnal h(a)emoglobinuria“, „PNH“, „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“, „patient“, „population“, „p(a)ediatric“, „children“, „disease activity“, „international PNH Registry“, „Germany“, „Marchiafava-Micheli-Syndrome“

**Deutschsprachige Recherche:**

„Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie“, „PNH“, „Epidemiologie“, „Prävalenz“, „Inzidenz“, „Patient“, „Population“, „pädiatrisch“, „Kinder“, „Krankheitsaktivität“, „internationales PNH-(Patienten)Register“, „Deutschland“, „Marchiafava-Micheli-Syndrom“

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde des Weiteren das Portal für seltene Erkrankungen und Orphan-Arzneimittel „Orphanet“ in der Suche berücksichtigt (95). Darüber hinaus wurden die

Internetseiten des Statistisches Bundesamts (Destatis) sowie des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen.

Einschlusskriterien für die Verwendung der Rechercheergebnisse zu Prävalenz, Inzidenz und Studienpopulation waren die Angabe eines definierten Studienzeitraums sowie einer nachvollziehbaren Erhebungsmethode bzw. Primärquelle der Daten. Quellen, in denen diese Informationen nicht nachvollziehbar dargelegt wurden und aus denen keine entsprechenden Primärquellen hervorgingen, wurden dagegen von der weiteren Verwendung ausgeschlossen. Zudem wurden Publikationen mit einer nicht vorhandenen oder fragwürdigen Übertragbarkeit auf die Epidemiologie von PNH in Deutschland ausgeschlossen.

Nur eine Publikation basierend auf epidemiologischen Daten aus Dänemark (Hansen et al. 2020) erfüllt die beschriebenen Einschlusskriterien und wurde zur Ermittlung der Prävalenz der Erkrankung PNH in Deutschland herangezogen (96). Zwei Publikation basierend auf epidemiologischen Daten aus Dänemark und England (Hansen et al. 2020; Hill et al. 2006) erfüllen die beschriebenen Einschlusskriterien und wurde zur Ermittlung der Inzidenz der Erkrankung PNH in Deutschland herangezogen (94, 96). Lediglich die Quelle Hansen et al. (2020) enthält Angaben zur Epidemiologie von pädiatrischen PNH-Patienten. Für die Errechnung der Gesamtpopulation der pädiatrischen PNH-Patienten in Deutschland auf Basis der Prävalenz nach Hansen et al. (2020) wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts (Stand: 31. Dezember 2020) verwendet, welcher auf dem Zensus 2011 basiert.

Ergänzend wurde auf Daten der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers zurückgegriffen, um die minimale Anzahl der derzeit an PNH erkrankten pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) in Deutschland zu ermitteln (Datenschnitt: Juli 2021).

Das internationale PNH-Register (NCT01374360) ist eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie, die 2004 initiiert wurde, um den natürlichen Krankheitsverlauf von PNH zu untersuchen. Seit der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2007 wurden außerdem Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Eculizumab erhoben. Das Register wird in Übereinstimmung mit den Leitlinien Guter Klinischer Praxis (engl. Good Clinical Practice, GCP) des „International Council for Harmonisation“ durchgeführt. Vor Studieneinschluss ist die schriftliche Zustimmung aller Patienten notwendig. In die Studie werden Patienten aller Altersgruppen unabhängig ihres Therapiestatus eingeschlossen, die nach einer im Ermessen des behandelnden Arztes liegenden Methode die Diagnose PNH erhalten haben und einen PNH-Klon von  $\geq 0,01$  % aufweisen. Der PNH-Klon ist definiert als eine GPI-defiziente Population von Granulozyten und/oder Erythrozyten (100). Die Registerdaten wurden vom Sponsor des Registers, dem pharmazeutischen Unternehmer Alexion, bereitgestellt. Das Register war bereits Gegenstand mehrerer Publikationen (4, 16, 28, 29, 111).

Zur Schätzung der Epidemiologie von PNH wurde ausschließlich auf Registerdaten aus Deutschland zurückgegriffen. Bei der Verwendung dieser Daten wurde berücksichtigt, dass nicht alle PNH-Patienten in Deutschland in das PNH-Register eingeschlossen sind. Da der Studieneinschluss unabhängig von Krankheitsaktivität und Therapiestatus erfolgt, ist jedoch

davon auszugehen, dass die im Register eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die deutsche PNH-Patientenpopulation sind.

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

Um aus der im Abschnitt 3.2.3 ermittelten Gesamtpopulation an pädiatrischen PNH-Patienten die Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berechnen, wurde auf weitere Daten des internationalen PNH-Registers zurückgegriffen. Basierend auf einer gesonderten Analyse von Registerdaten der deutschen Kohorte pädiatrischer Patienten, wurde so der Anteil an Patienten mit einer behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH (hohe Krankheitsaktivität) bestimmt (Datenschnitt: April 2021).

Um die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde der Anteil der GKV-versicherten Personen in Deutschland basierend auf den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit errechnet (Stand: Dezember 2020).

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). New York: McGraw - Hill Education. 2018.
2. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
4. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-9.
5. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. Biologics. 2008;2(2):205-22.
6. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):208-16.
7. Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances in Diagnosis and Treatment and New Hope for Patients. Semin Hematol. 2009;46(1 Suppl 1):S1-S16.
8. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. Blood. 2015;126(22):2459-65.
9. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämogloninurie (PNH): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen. 2017.
10. Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult Cases of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Diagnosis and Therapeutic Novelty. J Clin Med. 2021;10(5).
11. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-709.

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2019.
13. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Aplastische Anämie (AA). 2018.
15. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1643-56.
16. Urbano-Ispizua Á, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica*. 2017;102(3):e76-e9.
17. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1544-50.
18. Rosa J, Arruda A, Rodrigues AL, Soares MR. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Case Report of a Rare Cause of Thrombosis in the Pediatric Age. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(2):e240-e2.
19. Endo M, Beatty PG, Vreeke TM, Wittwer CT, Singh SP, Parker CJ. Syngeneic bone marrow transplantation without conditioning in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: in vivo evidence that the mutant stem cells have a survival advantage. *Blood*. 1996;88(2):742-50.
20. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993;73(4):703-11.
21. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181-92.
22. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica*. 2010;95(4):523-6.
23. Ghebrehiwet B. The complement system: an evolution in progress. *F1000Res*. 2016;5:2840.
24. Nagel RL, Gibson QH. The Binding of Hemoglobin to Haptoglobin and Its Relation to Subunit Dissociation of Hemoglobin. *J Biol Chem*. 1971;246(1):69-73.
25. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama*. 2005;293(13):1653-62.
26. Kumar S, Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicol Lett*. 2005;157(3):175-88.
27. Nakai K, Ohta T, Sakuma I, Akama K, Kobayashi Y, Tokuyama S, et al. Inhibition of endothelium-dependent relaxation by hemoglobin in rabbit aortic strips: comparison between acellular hemoglobin derivatives and cellular hemoglobins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28(1):115-23.
28. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1505-14.
29. Urbano-Ispizua Á, Kulasekararaj AG, Bartels M, Patriquin CJ, Hoehsmann B, Maschan AA, et al. Efficacy of Eculizumab in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the International PNH Registry. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3614.

30. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1991;325(14):991-6.
31. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(3):525-9.
32. Mercur A, Farruggia P, Timeus F, Lombardi L, Onofrillo D, Putti MC, et al. A retrospective study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adolescent patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;64:45-50.
33. Schäfer A, Wiesmann F, Neubauer S, Eigenthaler M, Bauersachs J, Channon KM. Rapid regulation of platelet activation in vivo by nitric oxide. *Circulation.* 2004;109(15):1819-22.
34. Malato A, Saccullo G, Coco LL, Mancuso S, Santoro M, Martino S, et al. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. *Blood Transfus.* 2012;10(4):428-35.
35. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):642-5.
36. Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, Yamashita K, Arai H, Miura Y. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol.* 1999;101(3):149-52.
37. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol.* 2012;158(3):409-14.
38. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(4):A 192-7.
39. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica.* 2010;95(4):567-73.
40. Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT NG). PNH verstehen. 2015.
41. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DE, Jr. The Kidneys in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 1981;57(1):83-9.
42. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-9.
43. Bessler M, Hiken J. The Pathophysiology of Disease in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:104-10.
44. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011;87(6):473-9.
45. Simpson NH, Jr., Oldham EC. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Marchiafava-Micheli syndrome). *Am J Med.* 1950;9(3):414-21.
46. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(3):193-207.
47. Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cancer Med.* 2019;8(2):543-53.

48. Fernandes KP, Teixeira BS, Arnold BJ, Mendonça T, Oliveira SM, Silva C. Cross-cultural adaptation and validation of the universal Portuguese-version of the Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (pedsFACIT-F). *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(4):456-63.
49. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*. 1996;348(9027):573-7.
50. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1995;120(30):1027-33.
51. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):211-30.
52. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111(8):3941-67.
53. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113(26):6522-7.
54. Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099-106.
55. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-70.
56. Devallet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015;95(3):190-8.
57. European Medicines Agency, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
58. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
59. Luzzatto L, Bessler M, Rotoli B. Somatic mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a blessing in disguise? *Cell*. 1997;88(1):1-4.
60. Schrezenmeier H, Höchsmann B. Eculizumab opens a new era of treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Rev Hematol*. 2009;2(1):7-16.
61. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
62. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
63. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
64. Lee SE, Park SS, Jeon YW, Yoon JH, Cho BS, Eom KS, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):336-43.

65. Cheng Y, Xu Z, Zhang Y, Wu J, Wang F, Mo X, et al. First-line choice for severe aplastic anemia in children: Transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy. *Clin Transplant*. 2018;32(2).
66. Bieri S, Roosnek E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapuis B, et al. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(12):819-27.
67. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation, Stand: 09.09.2021.
68. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.
69. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2330.
70. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-83.
71. Lee SE, Lee JW. Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(2):171-9.
72. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):285-8.
73. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 2018;2(17):2176-85.
74. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195909.
75. Landesinstitut für Schule und Medien Berlin-Brandenburg (LISUM). Schülerinnen und Schüler mit chronischen Erkrankungen. 2010.
76. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*. 2014;8:145-53.
77. Royal College of Nursing. Standards for Infusion Therapy, 4. Edition. 2016.
78. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):Cd010367.
79. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: 2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies. 2020.
80. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2020.
81. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-005: An open-label multi-center study of Eculizumab in children and adolescents with a diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical Study Report. 2012.

82. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2018.
83. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab. Clinical Study Report. 2018.
84. Kaiser K, Yount S, Webster K, Peipert J, Cella D, Shaunfield S, et al. Präferenzstudie ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. Northwestern University Center for Outcomes Research and Education (NUCORE). 2019.
85. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALXN1210-PNH-302s: A Substudy to Evaluate Patient Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2018.
86. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(8):2307-35.
87. Rosse WF, Orphanet. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Orphanet Encyclopedia 2004 [Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PNH.pdf>].
88. National Organization for Rare Disorders (NORD). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2021 [Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/>].
89. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2018. 2020.
90. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2019. 2021.
91. Canadian Association of PNH patients. PAROXYSMAL NOCTURNAL HAEMOGLOBINURIA - Fact Sheet 2019 [Available from: <http://www.pnhca.org/wp-content/uploads/PNH-Fact-Sheet-for-Media-FINAL8.pdf>].
92. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):3407.
93. He J, Tang M, Zhang X, Chen D, Kang Q, Yang Y, et al. Incidence and prevalence of 121 rare diseases in China: Current status and challenges. *Intractable Rare Dis Res*. 2019;8(2):89-97.
94. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards S, Cullen M, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108(11):985.
95. Orphanet. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 2017 [Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=21&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=pnh&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Hamoglobinurie--nachtliche-paroxysmale&title=H%E4moglobinurie,%20n%E4chtliche%20paroxysmale&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=21&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pnh&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Hamoglobinurie--nachtliche-paroxysmale&title=H%E4moglobinurie,%20n%E4chtliche%20paroxysmale&search=Disease_Search_Simple)].
96. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497-508.
97. Arruda MM, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from physiopathology to treatment]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56(2):214-21.

98. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Rare Diseases Epidemiology*. 686: Springer; 2010. p. 375-96.
99. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2021.
100. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol M07-001: PNH Registry, Version 4.0. 2010.
101. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 1: International PNH Registry Population 18JAN2021. 2021.
102. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 1: International PNH Registry Population, Country = Germany 18JAN2021. 2021.
103. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 2: Patient Demographics International PNH Registry, Country = Germany 18JAN2021. 2021.
104. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Patients actively enrolled in Registry, Country = Germany 05JUL2021. 2021.
105. Dingli D, Luzzatto L, Pacheco JM. Neutral evolution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(47):18496-500.
106. Luzzatto L. Clonal Origin and Clonal Selection in PNH. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*: Springer; 2017. p. 197-213.
107. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung der GKV-Patienten Ravulizumab, EXCEL. 2021.
108. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 2: High Disease Activity at Baseline, by Eculizumab Treatment Status, Germany - patients age <18 years at PNH disease start 12APR2021. 2021.
109. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2020. 2021.
110. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. [Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):659-69.
111. Schrezenmeier H, Maciejewski JP, Roeth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, et al. Analysis of Baseline Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients Enrolled in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. 2017;130(Suppl 1):3488.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	13	1
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 20 kg bis < 30 kg ≥ 30 kg bis < 40 kg ≥ 40 kg bis < 60 kg ≥ 60 kg bis < 100 kg ≥ 100 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	6	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg ≥ 20 kg bis < 30 kg ≥ 30 kg bis < 40 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	26	1
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 40 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	22 – 30 <sup>f</sup>	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren (Komplementinhibitor-naive Patienten), und bereits mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (1).</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>b: Das mediane Diagnosealter pädiatrischer PNH-Patienten beträgt 14,7 Jahre (2). Im Mittel beträgt das Gewicht eines 15-jährigen Jugendlichen 60 kg bis 66 kg (3).</p> <p>c: Ravulizumab ist zur Therapie pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1).</p> <p>d: Eculizumab ist zugelassen für Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (4).</p> <p>e: Die Behandlung sowohl mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab ist laut der jeweiligen Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert (1, 4).</p> <p>f: Die Spanne errechnet sich anhand eines Dosierungsintervalls in der Erhaltungsphase von <math>14 \pm 2</math> Tagen (4) in Anlehnung an den G-BA Beschluss sowie Tragende Gründe aus dem Jahr 2020 für die Population von erwachsenen PNH-Patienten (5, 6).</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Ravulizumab**

Ravulizumab (Ultomiris®) ist zur Therapie pädiatrischer Patienten (< 18 Jahre) ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. 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 (1).

Das empfohlene Dosierungsschema von Ravulizumab bei Patienten mit PNH besteht unabhängig von Art und Umfang der Vorbehandlung der Patienten aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Dabei basieren die zu verabreichenden Dosen auf dem aktuellen Körpergewicht der Patienten. In Anlehnung an den G-BA Beschluss sowie Tragende Gründe aus dem Jahr 2020 für die Population von erwachsenen PNH-Patienten (5, 6), wird hier auf die Darstellung der Initialdosis verzichtet, da es sich bei PNH um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt. Bei der Herleitung der Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr wurden methodisch ebenfalls der G-BA Beschluss sowie die Tragenden Gründe für Ravulizumab aus dem Jahr 2020 herangezogen.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um  $\pm 7$  Tage vom geplanten Infusionstag abweichen (ausgenommen ist die erste Erhaltungsdosis von Ravulizumab), aber die nachfolgende Dosis sollte nach dem ursprünglichen Behandlungsplan erfolgen (1). Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden, sollte die Initialdosis zwei Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden. Anschließend wird alle acht Wochen bzw. alle vier Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend zwei Wochen nach Verabreichung der Initialdosis (1).

Die Verabreichungsdauer der Infusion ist abhängig von der verwendeten Wirkstärke von Ravulizumab. Sie beträgt für eine Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL sowie für eine Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL körperrgewichtabhängig für die Initialdosis mindestens 25 bis 45 Minuten und für jede Erhaltungsdosis mindestens 30 bis 75 Minuten. Bei einer Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL dauert die Verabreichung einer Infusion je nach Körpergewicht des Patienten für die Initialdosis mindestens 77 bis 114 Minuten und für jede Erhaltungsdosis mindestens 113 bis 194 Minuten. Es wird somit pro Behandlung generell eine Dauer von einem Tag angenommen (1).

Ultomiris® in den Wirkstärken 300 mg/ 3 mL und 1.100 mg/ 11 mL muss bei der Herstellung der Infusionslösung auf eine Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden. Ultomiris® in der Wirkstärke 300 mg/ 30 mL muss entsprechend auf eine Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden. Da es keine Kompatibilitätsstudien gibt, darf Ultomiris® mit einer Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL nicht mit den Wirkstärken von 300 mg/ 3 mL oder 1.100 mg/ 11 mL zur Herstellung der Infusionslösung gemischt werden. Die Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL wird voraussichtlich ab Ende des Jahres 2021 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar sein.

#### ***Körpergewicht $\geq 10$ kg bis $< 20$ kg***

Bei pädiatrischen Patienten mit  $\geq 10$  kg bis  $< 20$  kg Körpergewicht erfolgt die Behandlung mit Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von vier Wochen, beginnend zwei Wochen nach einmaliger Verabreichung der Initialdosis (1). Insgesamt werden den Patienten 13 Erhaltungsdosen pro Jahr appliziert.

#### ***Körpergewicht $\geq 20$ kg***

Für alle Körpergewichtsklassen, welche Patienten ab einem Körpergewicht von 20 kg betreffen, müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von acht Wochen verabreicht werden, beginnend zwei Wochen nach einmaliger Verabreichung der Initialdosis (1). Wie im G-BA Beschluss und den Tragenden Gründen für Ravulizumab in der Indikation PNH dargestellt, werden den Patienten sechs Erhaltungsdosen pro Jahr appliziert.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab ist indiziert für Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit PNH. Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (4). Die Eculizumab-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen

Gründen indiziert. Die Therapie mit Eculizumab erfolgt mittels intravenöser Infusion, die bei pädiatrischen Patienten über eine Dauer von 1 Stunde bis zu 4 Stunden verabreicht wird (4). Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Somit kann auch hier generell pro Behandlung eine Dauer von einem Tag angenommen werden. Soliris® muss bei der Herstellung der Infusionslösung auf eine Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden.

Die Dosierung von Eculizumab wird bei PNH-Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 5$  kg bis  $< 40$  kg individuell an das Körpergewicht angepasst. Ab einem Körpergewicht von 40 kg erfolgt jedoch keine weitere Anpassung der Dosierung.

Die Angaben im vorliegenden Dossier beruhen auf den Angaben in der Produktinformation sowie im G-BA Beschluss und Tragenden Gründen für Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH (erwachsene Patienten) aus dem Jahr 2020 (5, 6).

### ***Körpergewicht $\geq 10$ kg bis $< 40$ kg***

Bei Kindern und Jugendlichen mit PNH-Erkrankung und einem Körpergewicht zwischen  $\geq 10$  kg und  $< 40$  kg wird Eculizumab gewichtsabhängig sowie in unterschiedlichen Infusionsintervallen verabreicht (4). Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 20$  kg erhalten in der Initialisierungsphase eine Behandlung mit Eculizumab in Woche 1. In der Erhaltungsphase, beginnend in Woche 2, bekommen die Patienten alle zwei Wochen Eculizumab verabreicht. Daher ergeben sich für diese Patienten jeweils insgesamt 26 Behandlungen mit Erhaltungsdosen pro Jahr.

Für die Patienten in den Körpergewichtsklassen zwischen  $\geq 20$  kg und  $< 30$  kg bzw. zwischen  $\geq 30$  kg und  $< 40$  kg werden einmalig wöchentliche Initialdosen in Woche 1 und Woche 2 angewendet. Beginnend mit Woche 3 erhalten diese Patienten alle zwei Wochen Erhaltungsdosen. Daraus ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 26 Behandlungen pro Jahr mit Erhaltungsdosen.

### ***Körpergewicht $\geq 40$ kg***

Das Dosierungsschema zur Behandlung von PNH bei pädiatrischen Patienten oberhalb eines Körpergewichtes von 40 kg erfolgt entsprechend der Dosierung für erwachsene PNH-Patienten (4). Es besteht zunächst aus einer vierwöchigen Initialisierungsphase mit wöchentlichen Eculizumab-Behandlungen. In der Erhaltungsphase werden die Patienten alle  $14 \pm 2$  Tage mit Eculizumab behandelt. Daraus ergibt sich eine Spanne von 22 bis 30 Behandlungen mit Erhaltungsdosen pro Jahr.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung*

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

(siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ravulizumab (Ultomiris <sup>®</sup> )	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	13
Ravulizumab (Ultomiris <sup>®</sup> )	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 20 kg bis < 30 kg ≥ 30 kg bis < 40 kg ≥ 40 kg bis < 60 kg ≥ 60 kg bis < 100 kg ≥ 100 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Eculizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg ≥ 20 kg bis < 30 kg ≥ 30 kg bis < 40 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	26
Eculizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 40 kg	Kontinuierlich <sup>e</sup>	22 – 30 <sup>f</sup>
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren (Komplementinhibitor-naive Patienten), und bereits mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (1).</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>b: Das mediane Diagnosealter pädiatrischer PNH-Patienten beträgt 14,7 Jahre (2). Im Mittel beträgt das Gewicht eines 15-jährigen Jugendlichen 60 kg bis 66 kg (3).</p> <p>c: Ravulizumab ist zur Therapie pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1).</p> <p>d: Eculizumab ist zugelassen für Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (4).</p> <p>e: Die Behandlung sowohl mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab ist laut der jeweiligen Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert (1, 4).</p> <p>f: Die Spanne errechnet sich anhand eines Dosierungsintervalls in der Erhaltungsphase von <math>14 \pm 2</math> Tagen (4) in Anlehnung an den G-BA Beschluss sowie Tragende Gründe aus dem Jahr 2020 für die Population von erwachsenen PNH-Patienten (5, 6).</p>			

### 3.3.2 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Ravulizumab (Ultomiris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche mit 30 mL enthält 300 mg Ravulizumab <sup>b</sup> Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.265,85 €	5.264,08 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche mit 3 mL enthält 300 mg Ravulizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.265,85 €	5.264,08 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche mit 11 mL enthält 1.100 mg Ravulizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 19.280,92 €	19.279,15 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Eculizumab (Soliris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 mL enthält 300 mg Eculizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.877,61 €	5.540,75 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 335,09 €)
a: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021) gelisteten Preise.		
b: Die Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL wird voraussichtlich ab Ende des Jahres 2021 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar sein.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Laut Produktinformation von Ravulizumab (Ultomiris®) ist das zu bewertende Arzneimittel in drei verschiedenen Wirkstärken verfügbar. Eine Durchstechflasche enthält entweder 30 mL Ravulizumab mit 300 mg Präparat, 3 mL Ravulizumab mit ebenfalls 300 mg Präparat oder 11 mL Ravulizumab mit 1.100 mg Präparat zur Herstellung einer Infusionslösung (1). Laut Produktinformation von Eculizumab (Soliris®) enthält eine Durchstechflasche mit 30 mL

Eculizumab 300 mg Präparat zur Herstellung einer Infusionslösung (4). Dabei ist pro Packung generell jeweils eine Durchstechflasche enthalten.

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021) entnommen. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Ultomiris® 5.265,85 Euro für eine Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL sowie für eine Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL und 19.280,92 Euro für eine Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris® entstehen Kosten des AVP (brutto) von 5.877,61 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (Ultomiris®: entfällt, Soliris®: 335,09 Euro) ergeben sich für Ultomiris® Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 5.264,08 Euro für eine Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL sowie für eine Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL und 19.279,15 Euro für eine Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris® betragen die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 5.540,75 Euro.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ravulizumab (Ultomiris®)	Nicht zutreffend.			
Eculizumab (Soliris®)	Nicht zutreffend.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Bei der Behandlung mit Ultomiris® und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris® handelt es sich jeweils um eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Ravulizumab bzw. Eculizumab zur intravenösen Infusion. Sowohl Ultomiris® als auch Soliris® müssen lediglich auf eine definierte Endkonzentration verdünnt werden. Dabei muss Ultomiris® in den Wirkstärken 300 mg/ 3 mL und 1.100 mg/ 11 mL auf eine Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden. Ultomiris® in der Wirkstärke 300 mg/ 30 mL sowie Soliris® müssen bei der Herstellung der Infusionslösung auf eine Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden. Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Ultomiris® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris® entsprechend der Produktinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen (1, 4, 6, 7).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

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

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>c</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg	13	Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen): 600 mg	13 Erhaltungsdosen: 7.800 mg
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 20 kg bis < 30 kg	6	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 2.100 mg	6 Erhaltungsdosen: 12.600 mg
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 30 kg bis < 40 kg	6	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 2.700 mg	6 Erhaltungsdosen: 16.200 mg
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 40 kg bis < 60 kg	6	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.000 mg	6 Erhaltungsdosen: 18.000 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>e</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg	6	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.300 mg	6 Erhaltungsdosen: 19.800 mg
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 100 kg	6	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.600 mg	6 Erhaltungsdosen: 21.600 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg	26	Erhaltungsdosis (ab Woche 2 alle 2 Wochen): 300 mg	26 Erhaltungsdosen: 7.800 mg
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 20 kg bis < 30 kg	26	Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 2 Wochen): 600 mg	26 Erhaltungsdosen: 15.600 mg
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 30 kg bis < 40 kg	26	Erhaltungsdosis (ab Woche 3 alle 2 Wochen): 900 mg	26 Erhaltungsdosen: 23.400 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe <sup>a, b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>e</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eculizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: $\geq 40$ kg	22 – 30	Erhaltungsdosis (ab Woche 5 alle 12 bis 16 Tage): 900 mg	22 – 30 Erhaltungsdosen: 19.800 mg – 27.000 mg
<p>a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren (Komplementinhibitor-naïve Patienten), und bereits mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (1).</p> <p>b: Das mediane Diagnosealter pädiatrischer PNH-Patienten beträgt 14,7 Jahre (2). Durchschnittlich beträgt das Gewicht eines 15-jährigen Jugendlichen durchschnittlich 60 kg bis 66 kg (3).</p> <p>c: Ravulizumab ist zur Therapie pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1).</p> <p>d: Eculizumab ist zugelassen für Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (4).</p> <p>e: Die Behandlung sowohl mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab ist laut der jeweiligen Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert (1, 4).</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient für das zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab basiert auf den Inhalten der jeweils aktuellen Produktinformation (1, 4). Da jede Behandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungen pro Jahr.

**Ravulizumab**

Tabelle 3-19: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1)

<b>Körpergewicht</b>	<b>Initialdosis <sup>a</sup></b>	<b>Erhaltungsdosis <sup>b</sup></b>	<b>Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase</b>
≥ 10 kg bis < 20 kg	600 mg	600 mg	Alle 4 Wochen
≥ 20 kg bis < 30 kg	900 mg	2.100 mg	Alle 8 Wochen
≥ 30 kg bis < 40 kg	1.200 mg	2.700 mg	Alle 8 Wochen
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen

a: Die Initialdosis wird einmalig verabreicht.  
b: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis verabreicht, beginnend in Woche 3.

Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt gemäß der Produktinformation körpergewichtsabhängig (siehe Tabelle 3-19) (1). In Tabelle 3-18 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Ravulizumab in Abhängigkeit der Dosierung für alle Körpergewichtsklassen dargestellt. Das mediane Diagnosealter pädiatrischer PNH-Patienten beträgt 14,7 Jahre (2). Durchschnittlich liegt das Gewicht eines 15-jährigen Jugendlichen bei 60 kg bis 66 kg (3). Aus diesem Grund wird zunächst für die Berechnung des exemplarischen Verbrauchs von Ravulizumab und Eculizumab ein Patient mit einem Körpergewicht zwischen 60 kg und 66 kg zugrunde gelegt.

Mit einem Körpergewicht von 60 kg bis 66 kg befindet sich der Patient bezüglich einer Therapie mit Ravulizumab in der Körpergewichtsklasse zwischen  $\geq 60$  kg und  $< 100$  kg. In dieser Körpergewichtsklasse wird Ravulizumab, wie zuvor beschrieben, zu Behandlungsbeginn als Initialdosis und zwei Wochen darauffolgend, beginnend in Woche 3, alle acht Wochen kontinuierlich als Erhaltungsdosis verabreicht. Unter alleiniger Berücksichtigung der Erhaltungsphase erhält der Patient somit sechs Erhaltungsdosen à 3.300 mg und damit insgesamt 19.800 mg pro Jahr.

Der Jahresverbrauch für alle anderen Körpergewichtsklassen  $\geq 10$  kg bis  $< 20$  kg sowie  $\geq 20$  kg bis  $< 30$  kg,  $\geq 30$  kg bis  $< 40$  kg,  $\geq 40$  kg bis  $< 60$  kg und  $\geq 100$  kg berechnet sich entsprechend der Angaben in Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19 auf die gleiche Art und Weise.

***Körpergewicht  $\geq 10$  kg bis  $< 20$  kg***

Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von unterhalb 20 kg haben pro Jahr 13 Behandlungen mit Ravulizumab. Der Jahresverbrauch liegt bei 7.800 mg (siehe Tabelle 3-18).

**Körpergewicht  $\geq 20$  kg**

Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg erhalten pro Jahr sechs Infusionen. Der Verbrauch pro Jahr bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg bis  $< 30$  kg liegt bei 12.600 mg Ravulizumab. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 30$  kg bis  $< 40$  kg liegt der Jahresverbrauch mit ebenfalls sechs Behandlungen bei 16.200 mg und bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg bis  $< 60$  kg bei 18.000 mg Ravulizumab. Wie bereits beschrieben, werden Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 60$  kg bis  $< 100$  kg pro Jahr mit 19.800 mg Ravulizumab behandelt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 100$  kg liegt der Jahresverbrauch bei 21.600 mg Ravulizumab (siehe Tabelle 3-18).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab**

Tabelle 3-20: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Eculizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (4)

Körpergewicht	Initialdosis <sup>a</sup>	Erhaltungsdosis	Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase
$\geq 10$ kg bis $< 20$ kg	600 mg [1x]	300 mg	Alle 2 Wochen
$\geq 20$ kg bis $< 30$ kg	600 mg [2x]	600 mg	Alle 2 Wochen
$\geq 30$ kg bis $< 40$ kg	600 mg [2x]	900 mg	Alle 2 Wochen
$\geq 40$ kg	600 mg [4x]	900 mg	Alle $14 \pm 2$ Tage

a: Die Initialdosis wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Häufigkeit der Initialdosis ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten [1x, 2x oder 4x].

Die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab erfolgt laut Produktinformation für Patienten unterhalb von 40 kg in Abhängigkeit des Körpergewichts, jedoch für Patienten ab 40 kg Körpergewicht mit einer einheitlichen Dosierung (4). Tabelle 3-20 zeigt das Dosierungsschema von Eculizumab für alle Körpergewichtsklassen. Eine Übersicht über den Jahresverbrauch aller Gewichtsklassen pro Patient ist in Tabelle 3-18 dargestellt. Das mediane Diagnosealter pädiatrischer PNH-Patienten beträgt 14,7 Jahre (2). Mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 60 kg bis 66 kg befindet sich ein 15-jähriger Patient bezüglich einer Therapie mit Eculizumab in der Körpergewichtsklasse  $\geq 40$  kg, was der Dosierung für eine Erwachsenen mit PNH entspricht (3).

**Körpergewicht  $\geq 40$  kg**

Das Dosierungsschema von Eculizumab zur Behandlung der PNH bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 40 kg besteht, wie zuvor beschrieben, aus einer vierwöchigen Initialisierungsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt. Da es sich bei PNH um eine chronische Erkrankung handelt, wird hier ausschließlich die Erhaltungsphase berücksichtigt.

Die Erhaltungsdosen betragen für einen Patienten dieser Körpergewichtsklasse jeweils 900 mg. Eculizumab wird in der Erhaltungsphase alle  $14 \pm 2$  Tage verabreicht. Somit ist von 22 bis 30 Erhaltungsdosen à 900 mg pro Patient auszugehen. Hieraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 19.800 mg bis 27.000 mg pro Patient (siehe Tabelle 3-18).

Der Jahresverbrauch für alle anderen Körpergewichtsklassen  $\geq 10$  kg bis  $< 20$  kg sowie  $\geq 20$  kg bis  $< 30$  kg und  $\geq 30$  kg bis  $< 40$  kg berechnet sich entsprechend der Angaben in Tabelle 3-18 und Tabelle 3-20 auf die gleiche Art und Weise.

### **Körpergewicht $\geq 10$ kg bis $< 40$ kg**

Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 40$  kg erhalten bei der gemäß Produktinformation vorgesehenen lebenslangen Therapie alle 2 Wochen Infusionen mit Eculizumab. Daraus ergeben sich 26 Behandlungen pro Jahr. Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  bis  $< 20$  kg liegt der Jahresverbrauch bei 7.800 mg. Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg bis  $< 30$  kg werden jährlich mit 15.600 mg behandelt (siehe Tabelle 3-18).

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (8)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe<sup>a, b</sup></b>	<b>Art und Anzahl der verwendeten Wirkstärken/ Packungen<sup>e</sup></b>	<b>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €<sup>f</sup></b>	<b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in €<sup>f</sup></b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe <sup>a, b</sup>	Art und Anzahl der verwendeten Wirkstärken/ Packungen <sup>e</sup>	Arznei-mittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>f</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in € <sup>f</sup>
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körper-gewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg	13 Erhaltungsdosen à 600 mg: je 2x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 13 Behandlungen: 136.866,08 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	136.866,08 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körper-gewicht: ≥ 20 kg bis < 30 kg	6 Erhaltungsdosen à 2.100 mg: je 7x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 6 Behandlungen: 221.091,36 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	221.091,36 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körper-gewicht: ≥ 30 kg bis < 40 kg	6 Erhaltungsdosen à 2.700 mg: je 9x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 6 Behandlungen: 284.260,32 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	284.260,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe <sup>a, b</sup>	Art und Anzahl der verwendeten Wirkstärken/ Packungen <sup>e</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>f</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in € <sup>f</sup>
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 40 kg bis < 60 kg	6 Erhaltungsdosen à 3.000 mg: je 10x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 6 Behandlungen: 315.844,80 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	315.844,80 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg	6 Erhaltungsdosen à 3.300 mg: je 3x Packung mit 1.100 mg Wirkstärke	Kosten für diese 6 Behandlungen: 347.024,70 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	347.024,70 €
Ravulizumab (Ultomiris®)	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>c</sup>  Körpergewicht: ≥ 100 kg	6 Erhaltungsdosen à 3.600 mg: je 3x Packung mit 1.100 mg Wirkstärke + 1x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 6 Behandlungen: 378.609,18 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	378.609,18 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe <sup>a, b</sup>	Art und Anzahl der verwendeten Wirkstärken/ Packungen <sup>e</sup>	Arznei-mittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>f</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in € <sup>f</sup>
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körper-gewicht: ≥ 10 kg bis < 20 kg	26 Erhaltungs-dosen à 300 mg: je 1x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 26 Behand-lungen: 144.059,50 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	144.059,50 €
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körper-gewicht: ≥ 20 kg bis < 30 kg	26 Erhaltungs-dosen à 600 mg: je 2x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 26 Behand-lungen: 288.119,00 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	288.119,00 €
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körper-gewicht: ≥ 30 kg bis < 40 kg	26 Erhaltungs-dosen à 900 mg: je 3x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 26 Behand-lungen: 432.178,50 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	432.178,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a, b</sup>	Art und Anzahl der verwendeten Wirkstärken/ Packungen <sup>e</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>f</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in € <sup>f</sup>
Eculizumab (Soliris®)	Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie <sup>d</sup>  Körpergewicht: ≥ 40 kg	22 – 30 Erhaltungsdosen à 900 mg: je 3x Packung mit 300 mg Wirkstärke	Kosten für diese 22 – 30 Behandlungen: 365.689,50 € – 498.667,50 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	365.689,50 € - 498.667,50 €

a: Das Behandlungsschema von Ravulizumab gemäß Produktinformation unterscheidet sich nicht zwischen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren (Komplementinhibitor-naive Patienten), und bereits mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (1).

b: Das mediane Diagnosealter pädiatrischer PNH-Patienten beträgt 14,7 Jahre (2). Im Mittel beträgt das Gewicht eines 15-jährigen Jugendlichen 60 kg bis 66 kg (3).

c: Ravulizumab ist zur Therapie pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1).

d: Eculizumab ist zugelassen für Kinder und Jugendliche mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (4).

e: Die Zusammensetzung der verwendeten Wirkstärken/ Packungen wurde so gewählt, dass kein Verwurf produziert wird und zudem die geringstmögliche Anzahl an Packungen verwendet wird.

f: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021) gelisteten Preise.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.*

*Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ravulizumab ist 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 klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf pädiatrische PNH-Patienten (< 18 Jahre).

Aufgrund der sehr ähnlichen Anwendungsgebiete von Ravulizumab und Eculizumab kommen prinzipiell alle therapienaiven, pädiatrischen Patienten mit einer hämolytischen PNH mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, sowohl für eine Behandlung mit Eculizumab als auch für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage. Außerdem kommen alle Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden, für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage (1). Eculizumab ist bereits ab einem Körpergewicht von 5 kg zugelassen (4), jedoch ist davon auszugehen, dass Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg nahezu nicht auftreten. Darüber hinaus ist eine quantitative Abschätzung des Anteils der PNH-Patienten, welcher generell mit einem Komplementinhibitor behandelt wird, aufgrund vielfältiger zu berücksichtigender Faktoren nicht möglich. Eine entsprechende schätzungsweise Einordnung ist im folgenden Abschnitt dargelegt. In Anbetracht der Vorteile der Ravulizumab-Behandlung, wie der enorm verbesserten Vereinbarkeit der Behandlung mit dem alltäglichen Leben, wird angenommen, dass der Großteil der mit Eculizumab behandelten Patienten eine Umstellung der Therapie auf Ravulizumab erfährt.

### **Aktuelle Versorgungssituation**

Derzeit ist neben Ravulizumab der Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris®) die einzige andere erkrankungsspezifische medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für pädiatrische Patienten mit einer symptomatischen hämolytischen PNH. Andere Therapieoptionen sind, wie zuvor beschrieben, rein supportiv und wirken nicht der ursprünglichen Komplikation, der Komplement-vermittelten Hämolyse, entgegen. Durch die Behandlung mit Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen haben Betroffene heutzutage eine annähernd normale Lebenserwartung und weisen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome sowie eine Verbesserung der Lebensqualität auf (9-11). Da die Einschätzung der klinischen Symptomatik einzelner Patienten in vielen Fällen schwierig ist, wird eine Vorstellung an einem ausgewiesenen Zentrum für PNH empfohlen (12, 13).

Eine aktuelle Analyse von Daten der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers (Stand: Januar 2021) zeigt, dass 77 % der Studienteilnehmer, welche zu Beginn ihrer Erkrankung jünger als 18 Jahre alt waren (24/31 Patienten), zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits mit Eculizumab behandelt worden waren, während 23 % (7/31 Patienten) noch nie mit Eculizumab behandelt wurden (14). Darunter wurden zehn von insgesamt 13 pädiatrischen Patienten (77 % der Patienten) mit einer nachweisbaren hohen Krankheitsaktivität, d.h. einer

symptomatischen hämolytischen PNH zu Beginn ihrer Erkrankung nachfolgend mit einem Komplementinhibitor behandelt (15). Diese Zahlen legen nahe, dass ein substanzieller Anteil an pädiatrischen PNH-Patienten mit einem Komplementinhibitor behandelt wird.

### **Patientenpräferenzen**

Anhand der Ergebnisse der bereits in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen, für erwachsene PNH-Patienten durchgeführten Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s zur Behandlung mit Eculizumab sowie Ravulizumab zeigte sich, dass die während einer Behandlung mit Eculizumab notwendige Infusionshäufigkeit nach Empfinden der erwachsenen Patienten deutliche Einschränkungen des alltäglichen Lebens zur Folge hat. In der Studie bevorzugten 93 % der erwachsenen Patienten Ravulizumab, während 7 % der Patienten keine Präferenz hatten oder Eculizumab bevorzugten (16, 17). Die beschriebenen Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s ergaben somit keine Hinweise auf eine relevante Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile mit Ravulizumab für erwachsene PNH-Patienten. Eine solche Studie wurde aufgrund der geringen Anzahl an pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) analog für diese Altersgruppe nicht durchgeführt, jedoch sind ähnliche Präferenzen der Betroffenen sowie deren Eltern und pflegenden Personen zu erwarten. Die Ergebnisse zeigen deutlich die Vorteile, die eine Behandlung mit Ravulizumab gegenüber einer Behandlung mit Eculizumab für Patienten mit PNH hat.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der Produktinformation ist bei Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der Hilfsstoffe (Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80) eine Therapie mit Ravulizumab kontraindiziert (1). In den Studien ALXN1210-PNH-103, ALXN1210-PNH-201, ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302 mit erwachsenen PNH-Patienten und in der Studie ALXN1210-PNH-304 mit pädiatrischen PNH-Patienten kam es bei keinem der mit Ravulizumab behandelten Personen zu einer Überempfindlichkeitsreaktion und es wurden während des Screenings keine Patienten aufgrund einer bekannten Überempfindlichkeitsreaktion von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Aufgrund des Wirkmechanismus erhöhen Ravulizumab wie auch Eculizumab das Risiko der Patienten für verschiedenartige Infektionen wie mit *Neisseria meningitidis* (Meningokokkeninfektion) und bei Kindern zusätzlich noch für *Haemophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokkeninfektion). Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen daher alle Patienten mindestens zwei Wochen vor der erstmaligen Verabreichung von Ravulizumab gegen Meningokokken und Kinder zusätzlich noch gegen *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Ravulizumab-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als die Risiken einer Infektion. Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab früher als zwei Wochen nach einer entsprechenden Impfung beginnen, müssen daher bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten (1). In den klinischen Studien ALXN1210-PNH-103, ALXN1210-PNH-201, ALXN1210-PNH-302 (erwachsene PNH-Patienten) und ALXN1210-PNH-304 (pädiatrische PNH-Patienten) wurde keiner der Patienten aufgrund einer nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis* oder nicht ausreichendem Impfschutz bzw.

Prophylaxe ausgeschlossen. In der Studie ALXN1210-PNH-301 (erwachsene PNH-Patienten) wurden im Rahmen des Screening-Prozesses elf von 285 gescreenten Patienten aufgrund von nicht ausreichendem Impfschutz bzw. Prophylaxe von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt ist keine wesentliche Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile auf Basis der beschriebenen Kontraindikationen zu erwarten.

### **Besondere Patientengruppen**

Für bestimmte Patientenpopulationen liegen Einschränkungen für eine Therapie mit Ravulizumab vor (1).

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht. Allerdings legen pharmakokinetische Daten nahe, dass auch bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung. Daher kann es, wie oben beschrieben, bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und bekapselte Bakterien, wie beispielsweise Meningokokken und Pneumokokken, verursachte Infektionen kommen. Bei mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelten Patienten, wurden Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu acht Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor. Es wurden ebenfalls keine nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt. Es wurden reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 vorgenommen, in denen die Auswirkung der C5-Blockade auf das Reproduktionssystem bewertet wurde. In diesen Studien wurden keine spezifischen, dem Surrogatmolekül des Prüfpräparates zuzuordnenden Reproduktionstoxizitäten nachgewiesen. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Schlussendlich liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden (1). Dies entspricht auch den Angaben in der medizinischen Leitlinie der DGHO zur Behandlung mit dem Komplementinhibitor Eculizumab. Laut Leitlinie sollte eine laufende Therapie mit Eculizumab bei der Diagnose einer Schwangerschaft nicht unterbrochen und ggf. die Dosis angepasst werden. Bei Schwangerschaftswunsch von PNH-Patientinnen sollte über eine Therapie mit Komplementinhibitoren unter Abwägung aller Risiken und Komplikationen individuell entschieden werden (12).

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführten nichtklinischen reproduktions-toxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch abgesondert werden und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, soll das Stillen während und bis acht Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden (1).

Auf Basis der pädiatrischen Patientenpopulationen ist eine Beschränkung des zu erwartenden Versorgungsanteils vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter durch Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft oder Stillzeit unwahrscheinlich.

### **Therapieabbrüche**

Gründe für einen dauerhaften Abbruch der Therapie mit Ravulizumab in der Studie ALXN1210-PNH-304 waren während der Studie auftretende schwerwiegende Infusionsreaktion (z.B. Bronchospasmus mit Pfeifatmung oder Notwendigkeit zur künstlichen Beatmung, oder symptomatische Hypotonie), das Auftreten von serumkrankheitsähnlichen Reaktionen ein bis 14 Tage nach Verabreichung des Studienpräparats oder eine schwere unkontrollierten Infektion (18). Ebenso wurde die Therapie mit dem Studienpräparat im Falle einer Schwangerschaft oder einer geplanten Schwangerschaft abgebrochen sowie wenn ein Therapieabbruch nach Einschätzung des medizinischen Monitors oder des Prüfarztes im Interesse des Patienten war. Zudem konnten die Patienten sich jederzeit dazu entscheiden, die Teilnahme an der Studie zu beenden.

In der Studie ALXN1210-PNH-304 brach kein Patient die Behandlung während der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen) ab (19). Ein Patient erlebte eine schwere vaskuläre Komplikation, welche jedoch nicht zur Unterbrechung der Therapie mit Ravulizumab führte.

Es wird auf Basis dieser Ergebnisse eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab ohne relevante Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil angenommen. Sollte dennoch ein Therapieabbruch erfolgen, muss der Gesundheitszustand des Patienten mindestens 16 Wochen lang engmaschig überwacht werden (1). Eine sofortige Wiederaufnahme der Therapie ist bei erneutem Auftreten einer hämolytischen Krise der PNH dringend empfohlen.

### **Versorgungsbereich**

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden. Die Verabreichung erfolgt ausschließlich als intravenöse Infusion körperegewichtabhängig über einen Zeitraum von etwa ein bis drei Stunden mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe (1).

Die Behandlung mit Ravulizumab ist auf Basis der vorliegenden Informationen hauptsächlich im ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine geringe Beschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile durch die oben genannten Faktoren erscheint möglich, wobei Einschränkungen durch insbesondere Schwangerschaft und Schwangerschaftswunsch in Anbetracht des Alters der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet unwahrscheinlich sind. Da das genaue Ausmaß des Einflusses der Faktoren auf die Versorgungsanteile auf Basis der vorliegenden Informationen nicht adäquat abgeschätzt werden kann, kann auch die sich daraus ergebende Änderung der Jahrestherapiekosten nicht angegeben werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab entnommen (1, 4). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021) verfügbaren

Daten berechnet. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Ravulizumab wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
2. Urbano-Ispizua Á, Kulasekararaj AG, Bartels M, Patriquin CJ, Hoechsmann B, Maschan AA, et al. Efficacy of Eculizumab in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the International PNH Registry. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3614.
3. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. [Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):659-69.
4. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation, Stand: 09.09.2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)). 2021.
8. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung von Verbrauch und Kosten Ravulizumab und Eculizumab, EXCEL. 2021.
9. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
10. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
11. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-70.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2019.

13. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämogloninurie (PNH): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen. 2017.
14. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 2.1: Patient Demographics, by Eculizumab Treatment Status, International PNH Registry, Country = Germany 18JAN2021. 2021.
15. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 2: High Disease Activity at Baseline, by Eculizumab Treatment Status, Germany - patients age <18 years at PNH disease start 12APR2021. 2021.
16. Kaiser K, Yount S, Webster K, Peipert J, Cella D, Shaunfield S, et al. Präferenzstudie ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. Northwestern University Center for Outcomes Research and Education (NUCORE). 2019.
17. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALXN1210-PNH-302s: A Substudy to Evaluate Patient Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2018.
18. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Protocol and Amendments. 2017.
19. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2020.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ravulizumab ist die Beachtung des zugelassenen Anwendungsgebietes, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Produktinformation (1).

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

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Es liegen keine gesonderten Anforderungen an die Diagnostik vor.

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

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen 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 (siehe Tabelle 3-22). Die anschließenden Erhaltungsdosen sollten auf der Grundlage eines körpergewichtsbasierten Dosierungsschemas, wie es in Tabelle 3-22 gezeigt ist, ab zwei Wochen nach der Initialdosis gegeben werden.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um  $\pm 7$  Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauf folgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.

Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis zwei Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend werden

Erhaltungsdosen auf der Grundlage eines körperrgewichtsbasierten Dosierungsschemas, wie es in Tabelle 3-22 gezeigt ist, ab zwei Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Tabelle 3-22: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen mit PNH

<b>Körpergewicht</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis<sup>a</sup></b>	<b>Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase</b>
≥ 10 kg bis < 20 kg	600 mg	600 mg	Alle 4 Wochen
≥ 20 kg bis < 30 kg	900 mg	2.100 mg	Alle 8 Wochen
≥ 30 kg bis < 40 kg	1.200 mg	2.700 mg	Alle 8 Wochen
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen

a: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis verabreicht.

Die Daten zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg sind begrenzt. Daher können keine Dosierungsempfehlungen für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg gegeben werden.

Ravulizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und einem Körpergewicht unter 30 kg nicht untersucht. Die Dosierung von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 30 kg stützt sich auf die bei Kindern und Jugendlichen mit aHUS angewendete Dosierung und basiert auf den pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Daten, die für mit Ravulizumab behandelte aHUS- und PNH-Patienten verfügbar sind (siehe Modul 2, Abschnitt „Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab zwischen pädiatrischen PNH-Patienten und adulten PNH-Patienten bzw. Patienten mit aHUS“).

### ***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.

*Ravulizumab 300 mg/3 mL und 1.100 mg/11 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Ravulizumab-Konzentrat mit 100 mg/mL (Durchstechflaschen zu 3 mL und 11 mL) muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden.

Ravulizumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 3 mL und 11 mL Durchstechflaschen (100 mg/mL) muss verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 25 bis 75 Minuten (0,4 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird (siehe Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Infusionsrate für Dosen von Ravulizumab 300 mg/3 mL und 1.100 mg/11 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

<b>Körpergewicht</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Mindestdauer der Infusion</b>	<b>Erhaltungsdosis<sup>a</sup></b>	<b>Mindestdauer der Infusion</b>
≥ 10 kg bis < 20 kg	600 mg	45 min (0,8 h)	600 mg	45 min (0,8 h)
≥ 20 kg bis < 30 kg	900 mg	35 min (0,6 h)	2.100 mg	75 min (1,3 h)
≥ 30 kg bis < 40 kg	1.200 mg	31 min (0,5 h)	2.700 mg	65 min (1,1 h)
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	45 min (0,8 h)	3.000 mg	55 min (0,9 h)
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	35 min (0,6 h)	3.300 mg	40 min (0,7 h)
≥ 100 kg	3.000 mg	25 min (0,4 h)	3.600 mg	30 min (0,5 h)

a: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis verabreicht.

*Ravulizumab 300 mg/30 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Ravulizumab-Konzentrat mit 10 mg/mL (Durchstechflasche zu 30 mL) muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden.

Ravulizumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 30 mL Durchstechflaschen (10 mg/mL) muss verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 77 bis 194 Minuten (1,3 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird (siehe Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Infusionsrate für Dosen von Ravulizumab 300 mg/30 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht	Initialdosis	Mindestdauer der Infusion	Erhaltungsdosis <sup>a</sup>	Mindestdauer der Infusion
≥ 10 kg bis < 20 kg	600 mg	113 min (1,9 h)	600 mg	113 (1,9 h)
≥ 20 kg bis < 30 kg	900 mg	86 (1,5 h)	2.100 mg	194 min (3,3 h)
≥ 30 kg bis < 40 kg	1.200 m	77 min (1,3 h)	2.700 mg	167 min (2,8 h)
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	114 min (1,9 h)	3.000 mg	140 min (2,4 h)
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	102 min (1,7 h)	3.300 mg	120 min (2,0 h)
≥ 100 kg	3.000 mg	108 min (1,8 h)	3.600 mg	132 min (2,2 h)

a: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis verabreicht.

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung finden sich in der Produktinformation unter Abschnitt 6.6 (1).

### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 in der Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile (1).
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4 in der Produktinformation (1)).
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4 in der Produktinformation (1)).

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### **Rückverfolgbarkeit**

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

#### **Schwere Meningokokkeninfektion**

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen

zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder nachgeimpft werden. 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. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen.

### ***Immunisierung***

Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit 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 Impfeempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen.

### ***Sonstige systemische Infektionen***

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

Den Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage bereitgestellt werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwere Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollten Patienten in Hinblick auf die Prävention von Gonorrhö beraten.

### ***Infusionsreaktionen***

Die Verabreichung von Ravulizumab kann zu Infusionsreaktionen führen. In klinischen Prüfungen kam es bei 2 von 222 erwachsenen PNH-Patienten, jedoch keinem von 13 Kindern und Jugendlichen mit PNH zu leicht ausgeprägten und vorübergehenden Infusionsreaktionen [z. B. Schmerzen im unteren Rückenbereich, Abfall des Blutdrucks, Blutdruckanstieg, Gliederbeschwerden, Arzneimittelüberempfindlichkeit (allergische Reaktion) und Dysgeusie (Geschmacksstörung)]. Bei Fällen von Infusionsreaktionen und Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ravulizumab-Infusion unterbrochen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

### ***Behandlungsabbruch bei 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.

### ***Natriumgehalt***

#### ***Ravulizumab 300 mg/3 mL und 1.100 mg/11 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung***

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/mL; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 0,18 g Natrium pro 72 mL, entsprechend 9,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### ***Ravulizumab 300 mg/30 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung***

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/mL; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 2,65 g Natrium pro 720 mL, entsprechend 133 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine chronische Behandlung mit intravenösem humanem Immunglobulin (IVIg) kann den Recycling-Mechanismus des endosomalen neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) von monoklonalen

Antikörpern, wie Ravulizumab, beeinträchtigen und dadurch die Ravulizumab-Konzentrationen im Serum verringern.

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

#### *Gebärfähige Frauen*

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

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor. Es wurden keine nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 in der Produktinformation (1)). Es wurden reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführt, in denen die Auswirkung der C5-Blockade auf das Reproduktionssystem bewertet wurde. In diesen Studien wurden keine spezifischen Testprodukt-bezogenen Reproduktionstoxizitäten nachgewiesen. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 in der Produktinformation (1)).

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

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch übergehen und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, sollte das Stillen während und bis 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden.

#### *Fertilität*

Es wurden keine spezifischen nicht-klinischen Studien zur Fertilität mit Ravulizumab durchgeführt. Bei an Mäusen mithilfe eines murinen Surrogatmoleküls (BB5.1) durchgeführten nicht-klinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität der behandelten Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

### ***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

Ravulizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**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 (siehe Abschnitt 4.4).

*Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

In Tabelle 3-25 sind die in klinischen Studien zu PNH und aHUS beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-25: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis		Meningokokkeninfektion*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Abdomineller Schmerz, Erbrechen, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Fatigue	Grippeähnliche Erkrankung, Asthenie	Schüttelfrost
* Meningokokkeninfektion umfasst die folgende Gruppe von bevorzugten Begriffen (engl. preferred terms, PT): Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis.			

### *Beschreibung einzelner Nebenwirkungen*

#### Meningokokkeninfektion/-Sepsis

Die Impfung verringert das Risiko von Meningokokkeninfektionen, schließt es jedoch nicht vollständig aus. In klinischen Studien entwickelten 3 von 261 erwachsenen PNH-Patienten während der Behandlung mit Ravulizumab schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen; alle drei waren geimpft. Alle drei Patienten erholten sich während der weiteren Behandlung mit Ravulizumab. In der klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit PNH traten unter den 13 mit Ravulizumab behandelten Patienten keine Meningokokken-Infektionen auf. Beachten Sie den Abschnitt 4.4. bzgl. Informationen zur Vorbeugung und zur Behandlung bei Verdacht auf Meningokokkeninfektion. Bei mit Ravulizumab behandelten Patienten zeigten sich Meningokokkeninfektionen als Meningokokken-Sepsis. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Septikämie sowie über eine unverzügliche ärztliche Behandlung informiert werden.

#### Immunogenität

Die Behandlung mit jedem therapeutischen Protein kann eine Immunreaktion induzieren. In Studien mit erwachsenen PNH-Patienten (N = 261) und in einer Studie an Kindern und Jugendlichen mit PNH (N = 13) wurde im Zusammenhang mit Ravulizumab nur über einen Fall mit Bildung von therapiebedingten Anti-Drug-Antikörpern berichtet (1 erwachsener PNH-Patient). Diese Anti-Drug-Antikörper waren transient und niedrig-titrig und korrelierten nicht mit dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei den in die pädiatrische PNH-Studie (ALXN1210-PNH-304) aufgenommenen Kindern und Jugendlichen mit PNH (im Alter von 9 bis 17 Jahren) schien das Sicherheitsprofil dem bei erwachsenen PNH-Patienten ähnlich zu sein. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit PNH gemeldet wurden, waren abdomineller Schmerz und Nasopharyngitis, die bei 2 Patienten auftraten (15,4 %).

#### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### ***Überdosierung***

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

## **Pharmazeutische Angaben**

### ***Liste der sonstigen Bestandteile***

#### *Ravulizumab 300 mg/3 mL und 1.100 mg/11 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Ravulizumab enthält Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Polysorbat 80, Arginin, Sucrose und Wasser für Injektionszwecke.

#### *Ravulizumab 300 mg/30 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Ravulizumab enthält Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### ***Inkompatibilitäten***

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei der Verdünnung sollte als Verdünnungsmittel nur Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/mL; 0,9 %) verwendet werden.

### ***Dauer der Haltbarkeit***

#### *Ravulizumab 300 mg/3 mL und 1.100 mg/11 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Die Dauer der Haltbarkeit des Arzneimittels beträgt 18 Monate. Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

#### *Ravulizumab 300 mg/30 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Die Dauer der Haltbarkeit des Arzneimittels beträgt 30 Monate. Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

### ***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

Das Arzneimittel ist im Kühlschrank zu lagern (2 °C bis 8 °C) und darf nicht eingefroren werden. Ravulizumab ist zudem in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Anhang II des EPAR (1) handelt es sich bei Ravulizumab um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

#### Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich vor der Markteinführung/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

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

Die Schulungsmaterialien für Ärzte müssen enthalten:

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

### ***Richtlinie für Ärzte***

Die Richtlinie für Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels bei PNH-Patienten, Immunogenität, schwere Infektionen, Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko für Infektionen durch *N. meningitidis*.

- Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Meningitis überwacht werden.
- Die Notwendigkeit einer Impfung von Patienten gegen *N. meningitidis* zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Ravulizumab und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität und Ratschläge zur Überwachung nach der Infusion.
- Das Risiko einer Entwicklung von Antikörpern gegen Ravulizumab.
- Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition während der Schwangerschaft vor. Ravulizumab sollte Schwangeren nur gegeben werden, wenn es eindeutig erforderlich ist. Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach. Während der Behandlung und bis zu acht Monate danach darf nicht gestillt werden.
- Risiko für eine schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab und bei einer Verzögerung bei der Verabreichung, die damit verbundenen Kriterien, die erforderliche Überwachung nach der Behandlung und Empfehlungen für das Management.
- Die Notwendigkeit, die Patienten zu informieren und sicherzustellen, dass diese die folgenden Informationen verstanden haben:
  - Das Risiko einer Behandlung mit Ravulizumab (einschließlich der potenziellen Risiken für Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten und für schwere Infektionen).
  - Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und welche Maßnahmen zu ergreifen sind.
  - Die Richtlinien für Patienten/Eltern und deren Inhalt.
  - Die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird.
  - Die Notwendigkeit von Impfungen/einer Antibiotikaphylaxe vor der Behandlung.
  - Die Aufnahme in die PNH-Register.
- Einzelheiten über das PNH-Register und wie Patienten dort eingetragen werden

### ***Informationspaket für Patienten und Eltern***

Das Informationspaket für Patienten/Eltern muss enthalten:

- Packungsbeilage

- Eine Richtlinie für Patienten
- Eine Richtlinie für Eltern
- Eine Patientenkarte

### *Richtlinie für Patienten*

Die Richtlinie für Patienten muss die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels bei PNH-Patienten, Immunogenität, schwere Infektionen, Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko von Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und die Notwendigkeit, dringend einen Arzt zu konsultieren.
- Die Patientenkarte und die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem behandelnden medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird.
- Die Notwendigkeit einer Meningokokken-Impfung vor der Behandlung und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität mit Ravulizumab, einschließlich Anaphylaxie, und die Notwendigkeit der klinischen Überwachung nach der Infusion.
- Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach, und dass während der Behandlung und bis zu acht Monate danach nicht gestillt werden darf.
- Das Risiko für eine schwere Hämolyse nach dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab, die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und die Empfehlung, vor dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab den verordnenden Arzt zu konsultieren.
- Potenzielle Risiken für schwere Infektionen, die nicht durch *Neisseria* verursacht werden, sowie für Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, die mit Ravulizumab behandelt werden.
- Aufnahme in die PNH-Register.

### *Richtlinie für Eltern*

Die Richtlinie für Eltern (die zusammen mit der Richtlinie für Patienten bereitgestellt wird) muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Hinweise auf die Risiken einer Meningokokkeninfektion und schwerwiegenden Infektion bei Säuglingen und Kindern.

### *Patientenkarte*

Die Patientenkarte muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion
- Der Warnhinweis, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten
- Information, dass der Patient Ravulizumab erhält
- Kontaktdaten, unter denen medizinisches Fachpersonal weitere Informationen erhält
- Die Patientenkarte soll bis 8 Monate nach der letzten Dosis von Ravulizumab aufbewahrt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährlich Erinnerungsschreiben an die behandelnden Ärzte oder bestellenden Apotheker verschicken, damit diese die Notwendigkeit einer (Nach-)Impfung gegen *Neisseria meningitidis* ihrer mit Ravulizumab behandelten Patienten überprüfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ravulizumab vermarktet wird, ein System für einen kontrollierten Arzneimittel-Vertrieb etabliert ist, das über das Maß von routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus geht. Vor der Ausgabe des Produktes müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Vorlage einer schriftlichen Bestätigung über die Impfung des Patienten gegen alle vorhandenen Meningokokken-Serotypen von *N. meningitidis* und/oder einer prophylaktischen Antibiotikabehandlung entsprechend der nationalen Impfleitlinie.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung entstammen der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (2).

#### Wichtige Risiken und fehlende Informationen

Wichtige Risiken von Ravulizumab sind solche Risiken, die spezielle Risikomanagement-Maßnahmen erforderlich machen, um das Risiko zur sicheren Anwendung weiter zu untersuchen oder zu minimieren (siehe Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27). Wichtige Risiken können identifizierte oder potenzielle Risiken sein. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die es einen ausreichenden Nachweis eines Zusammenhangs mit der Anwendung von Ravulizumab gibt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels auf Basis verfügbarer Daten möglich erscheint, dieser Zusammenhang jedoch nicht endgültig hergestellt ist und einer weiterführenden Evaluation bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die aktuell fehlen und noch gesammelt werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels) (siehe Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27).

Tabelle 3-26: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

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

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

<b>Identifiziertes Risiko: Meningokokkeninfektion</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Dieses wichtige identifizierte Risiko basiert auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab, Befunden aus dem klinischen Entwicklungsprogramm für Ravulizumab und der Langzeiterfahrung mit Eculizumab (Soliris®).</p> <p>Der Zusammenhang zwischen Zuständen eines terminalen Komplement-Komponenten-Mangels und (schwerwiegenden)</p>

	durch <i>N. meningitidis</i> verursachten Infektionen ist sicher etabliert und anhand von wissenschaftlicher Literatur nachgewiesen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Hauptrisikofaktoren für diese Infektionen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetischer Mangel oder therapeutische Inhibition vom terminalen Komplement</li> <li>• Keine kommerzielle Verfügbarkeit von Impfstoffen gegen bestimmte Meningokokken-Serotypen</li> <li>• (Teilweise) Resistenz eines Meningokokken-Stamms gegen prophylaktische Antibiotika</li> <li>• Fachkräfte, die in einem Umfeld mit größerem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen tätig sind</li> <li>• Wissenschaftliches, industrielles und klinisches Laborpersonal, welches routinemäßig <i>N. meningitidis</i> ausgesetzt ist</li> <li>• Militärisches Personal während der Rekrutenausbildung (militärisches Personal kann einem erhöhten Risiko für eine Meningokokkeninfektion ausgesetzt sein, wenn es in unmittelbarer Nähe untergebracht ist)</li> <li>• Arbeiter in Kindertagesstätten</li> <li>• Leben auf einem universitären Campus</li> <li>• Reisen in endemische Gebiete für Meningokokken-Meningitis (z.B. Indien, subsaharisches Afrika, Pilgerreise nach Saudi-Arabien für die Hajj)</li> </ul>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4</li> </ul> <p>Empfehlungen für Impfungen/Antibiotika-Prophylaxe in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p> <p>Anzeichen und Symptome von Meningokokkeninfektionen, die in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage aufgelistet sind</p> <p>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNH-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Eltern</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul> <p>Kontrollierte Abgabe</p> <p>Erinnerung zur Auffrischungsimpfung</p>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	<p>Studie ALXN1210-PNH-301</p> <p>Studie ALXN1210-PNH-302</p> <p>PNH-Register (M07-001)</p>
<b>Potenzielles Risiko: Schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dies ist eine theoretische Möglichkeit, die auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab, der Natur der Erkrankung

	PNH der Erfahrung mit der Anwendung (und dem Behandlungsabbruch) von Soliris® (Eculizumab) basiert
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bislang wurden keine Risikofaktoren identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4</li> <li>• Packungsbeilage, Abschnitt 3</li> </ul> <p>Überwachung von Patienten, bei denen die Behandlung mit Ravulizumab abgebrochen wurde, wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in Abschnitt 3 der Packungsbeilage empfohlen</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNH-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Eltern</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
<b>Potenzielles Risiko: Immunogenität</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses potenzielle Risiko basiert auf dem bekannten Potenzial aller Arzneimittel und auf dem Klasseneffekt aller therapeutischer Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Für die Entwicklung von Immunogenität wurden bislang keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNH-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Eltern</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
<b>Potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses Risiko beruht auf dem Wirkungsmechanismus von Ravulizumab und der Erfahrung mit der Anwendung von Soliris® (Eculizumab). Da die Relevanz von schweren Infektionen für die Therapie mit Ravulizumab nicht in klinischen Studien bestätigt wurde, bleibt dies ein potenzielles Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit zugrunde liegender Immunschwäche oder erworbener Erkrankung (z. B. aplastische Anämie oder myelodysplastisches Syndrom bei Patienten mit PNH).
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4</li> </ul> <p>Empfehlungen für die Impfung von pädiatrischen Patienten gegen <i>Haemophilus influenzae</i> und Pneumokokken in Abschnitt 4.4 und Packungsbeilage Abschnitt 2.</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNH-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Eltern</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
<b>Potenzielles Risiko: Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien</b>	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses potenzielle Risiko basiert auf der Inzidenz maligner Erkrankungen bei PNH-Patienten, die mit Soliris® (Eculizumab) behandelt werden. Da der natürliche Verlauf der PNH die PNH-Patienten anfälliger für die Entwicklung von hämatologischen Anomalien oder malignen Erkrankungen macht, bleibt die Rolle von Eculizumab oder Ravulizumab unbekannt.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bei Patienten mit zugrundeliegendem myelodysplastischen Syndrom oder anderen präleukämischen Syndromen besteht das Risiko einer Exazerbation zur Leukämie.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Keine Maßnahmen vorgeschlagen <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNH-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Patienten</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Eltern</li> </ul>
Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
<b>Fehlende Informationen: Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.6 und 5.3</li> <li>• Packungsbeilage, Abschnitt 2</li> </ul> <p>Empfehlungen zur Verhütung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Schulungsmaterialien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNH-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• PNH-Informationsbroschüre für Patienten</li> </ul>

Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz	Studie ALXN1210-PNH-301 Studie ALXN1210-PNH-302 PNH-Register (M07-001)
--	--

### Entwicklungsplan nach Zulassung

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

#### ***ALXN1210-PNH-301***

Ziel dieser Phase 3-Studie ist die Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab als intravenöse Infusion bei erwachsenen Komplementinhibitor-naiven Patienten mit PNH.

Außerdem werden in dieser Studie Daten zur spezifischen Sicherheit der Anwendung von Ravulizumab sowie zur Charakterisierung des Verlaufs der PNH und zu klinischen Parametern, Mortalität und Morbidität bei behandelten Patienten mit PNH gesammelt.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken:

- Meningokokkeninfektion
- Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten
- Immunogenität
- Schwerwiegende Infektionen
- Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien
- Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

#### ***ALXN1210-PNH-302***

Ziel dieser Phase 3-Studie ist die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Außerdem werden in dieser Studie Daten zur spezifischen Sicherheit der Anwendung von Ravulizumab sowie zur Charakterisierung des Verlaufs der PNH und zu klinischen Parametern, Mortalität und Morbidität bei behandelten Patienten mit PNH gesammelt.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken:

- Meningokokkeninfektion
- Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten

- Immunogenität
- Schwerwiegende Infektionen
- Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien
- Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

***M07-001: PNH-Register***

Ziel dieses Registers ist das Sammeln von Daten zur Bewertung der spezifischen Sicherheit der Anwendung von Eculizumab/Ravulizumab und zur Charakterisierung des Verlaufs der PNH und zu klinischen Parametern, Mortalität und Morbidität bei mit Eculizumab/Ravulizumab behandelten und unbehandelten Patienten.

Liste der adressierten Sicherheitsbedenken:

- Meningokokkeninfektion
- Schwerwiegende Hämolyse nach Behandlungsabbruch bei PNH-Patienten
- Immunogenität
- Schwerwiegende Infektionen
- Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien
- Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

**3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden den Anhängen I bis IV des EPAR für Ultomiris® sowie der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans entnommen (1, 2).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
2. Alexion Europe SAS. Summary of the risk management plan for Ultomiris (Ravulizumab), Stand: 02.09.2021 (unpublished version 3.0).

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vorbereitung der Infusionslösung und intravenöse Infusion	<p>Ultomiris®-Konzentrat mit 100 mg/mL (Durchstechflaschen zu 3 mL und 11 mL) muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden.</p> <p>Ultomiris®-Konzentrat mit 10 mg/mL (Durchstechflasche zu 30 mL) muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden.</p> <p>Ultomiris®-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 30 mL-Durchstechflaschen (10 mg/mL) muss verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 77 bis 194 Minuten (1,3 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird.</p> <p>Ultomiris®-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 3 mL- und 11 mL-Durchstechflaschen (100 mg/mL) muss verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels</p>	Ja

		<p>Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 25 bis 75 Minuten (0,4 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird.</p> <p>Nur zur intravenösen Infusion.</p> <p>Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.</p> <p>(Produktinformation, Abschnitt 4.2, Seite 5)</p>	
2	Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels	<p>Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.</p> <p>(Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 6)</p>	Ja
3	Impfung und antibiotische Prophylaxe gegen schwere Meningokokkeninfektionen	<p>Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfeempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht.</p> <p>Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.</p> <p>(Produktinformation, Abschnitt 4.4,</p>	Ja

		Seite 6)	
4	Aufrechterhaltung des vollständigen Impfstatus	Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit PNH mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen.  Patienten unter 18 Jahren müssen gegen <i>Haemophilus influenzae</i> und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen. (Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 7)	Ja
5	Überwachung nach Impfung	Die Patienten sollten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden. (Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 7)	Ja
6	Umgang mit Infusionsreaktionen	Bei Fällen von Infusionsreaktionen und Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ravulizumab-Infusion unterbrochen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. (Produktinformation, Abschnitt 4.4, Seite 7)	Ja

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

Der Stand der Produktinformation entspricht dem 02. September 2021 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.*

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

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2021/Q3 (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. European Medicines Agency, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2021.