



IQWiG-Berichte – Nr. 1264

**Ravulizumab  
(paroxysmale nächtliche  
Hämoglobinurie, pädiatrische  
Patientinnen und Patienten) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-125  
Version: 1.0  
Stand: 21.12.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

30.09.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-125

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Ulrike Göbel.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

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

- Christina Keksel
- Moritz Felsch
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow
- Kathrin Wohlföhner

**Schlagwörter**

Ravulizumab, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Kind, Nutzenbewertung

**Keywords**

Ravulizumab, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Child, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>10</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	11
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>15</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	16
3.2.2 Verbrauch .....	16
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6 Versorgungsanteile .....	17
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>18</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>19</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>20</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>26</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>28</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab .....	3
Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab .....	6
Tabelle 5: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 6: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	19
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	20

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis



## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.09.2021 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.09.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH		
1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6-monatiger Behandlung mit Eculizumab klinisch stabil sind, zwar in 2 Kohorten getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten separat für die beiden Fragestellungen 1 und 2 vorgenommen. Die Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet beträgt 24 Wochen.

### **Studienpool und Studiendesign**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Mangels direkt vergleichender RCTs legt der pU die beiden 1-armigen Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und M07-005 mit Eculizumab als Intervention vor. Die Ergebnisse der beiden Studien stellt der pU in seinem Dossier rein deskriptiv gegenüber.

Der Vergleich beider Studien ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Da die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab in der Regel als Langzeittherapie erfolgt, wird für die vorliegenden Fragestellungen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig angesehen. In der Studie M07-005 mit Eculizumab wurden die Patientinnen und Patienten nur über 12 Wochen behandelt. Die Behandlungsdauer in der Studie M07-005 ist damit nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304, in der die Patientinnen und Patienten über 26 Wochen behandelt und beobachtet wurden.

### **Ergebnisse**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH

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

liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH			
1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH		
1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6-monatiger Behandlung mit Eculizumab klinisch stabil sind, zwar in 2 Kohorten getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Die vorliegende Bewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 separat durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Die Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet beträgt 24 Wochen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Einschränkung der Studiendauer vornimmt.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ravulizumab (Stand zum 21.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Ravulizumab (letzte Suche am 12.08.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ravulizumab (letzte Suche am 28.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ravulizumab (letzte Suche am 08.09.2021)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 21.09.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.08.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.09.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 15.10.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools keine relevante Studie identifiziert, die für Ravulizumab einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ravulizumab zieht der pU daher 2 1-armige Studien heran. Die vorgelegten Daten eignen sich jedoch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ravulizumab. Dies wird im Folgenden erläutert.

#### Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Daten

Mangels direkt vergleichender RCTs im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pU die beiden 1-armigen Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und M07-005 mit Eculizumab als Intervention vor. Im Dossier stellt der pU die Ergebnisse der beiden Studien

rein deskriptiv gegenüber und gibt an, dass aufgrund der geringen Größe der Studienpopulationen ein indirekter Vergleich statistisch nicht möglich sei.

Im deskriptiven Vergleich der beiden Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und M07-005 mit Eculizumab sieht der pU die Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe als gleichermaßen hoch an. Bei unerwünschten Ereignissen besteht aus Sicht des pU ein numerischer Vorteil für einzelne Endpunkte, da in einem vergleichsweise längeren Beobachtungszeitraum von 26 Wochen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen weniger unerwünschte Ereignisse (UE) und weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) beobachtet wurden. Insgesamt leitet der pU jedoch keinen Zusatznutzen für Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ab.

Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

#### ***Studie mit Ravulizumab: ALXN1210-PNH-304***

Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 [3] handelt es sich um eine laufende 1-armige Studie der Phase III bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre mit PNH. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Davon sind 4 Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 zuzuordnen. Die restlichen 8 Patientinnen und Patienten sind mit Eculizumab vorbehandelt. Dabei ist unklar, ob diese Patientinnen und Patienten tatsächlich stabil waren und Eculizumab für  $\geq 6$  Monate erhielten und somit der Fragestellung 2 zugeordnet werden können. Alle Patientinnen und Patienten erhielten Ravulizumab für 26 Wochen. Daran schließt sich eine bis zu 4-jährige Extensionsphase an. Die primäre Analyse erfolgte nach 26 Wochen Behandlung.

#### ***Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: M07-005***

Bei der Studie M07-005 [4] handelt es sich um eine laufende 1-armige Studie der Phase I / II bei Patientinnen und Patienten ab 2 bis  $< 18$  Jahren mit PNH. Insgesamt wurden 7 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die alle der Fragestellung 1 zuzuordnen sind. Die Patientinnen und Patienten erhielten Eculizumab für 12 Wochen.

#### ***Studie M07-005 zu kurz für Nutzenbewertung***

Für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen sind Kurzzeitstudien in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet [5]. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Behandlung über mehrere Jahre oder sogar lebenslang erforderlich ist. Da die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab in der Regel als Langzeittherapie erfolgt [6], wird für die vorliegenden Fragestellungen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig angesehen. Die Behandlungsdauer von 12 Wochen in der Studie M07-005 ist somit nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304 zur Bewertung des Zusatznutzens. Der vom pU vorgelegte Vergleich der beiden Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 ist daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.



## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH

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

liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH			
1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der den Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation als nicht belegt sieht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

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

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

Die PNH – auch mit Bezug zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten – stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [7]. Es handelt sich bei dieser Population, um die das Anwendungsgebiet PNH nun erweitert wurde, um pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg, und zwar diejenigen mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität und diejenigen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Die Zielpopulation ist gemäß den Fragestellungen der Nutzenbewertung wie folgt unterteilt:

- pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (gemäß Fragestellung 1)
- pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (gemäß Fragestellung 2)

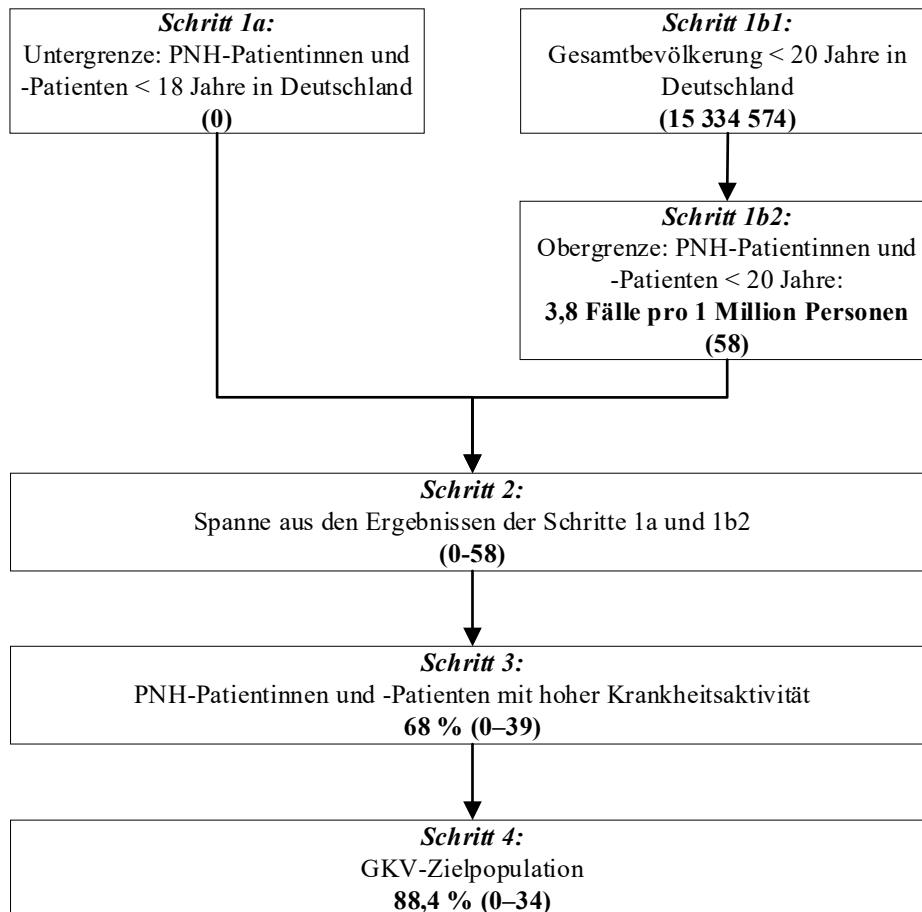
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass im hier betrachteten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – nicht weiter berücksichtigt werden. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist.

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

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf in der Gewährleistung einer zuverlässigen Therapie zur C5-Komplementinhibition, die vor hämolysebedingten Komplikationen schützt. Des Weiteren sieht der pU den therapeutischen Bedarf in der Reduktion der Infusionsfrequenz und der dadurch verbesserten Vereinbarkeit der Behandlung mit alltäglichen Aktivitäten der behandelten Patientinnen und Patienten begründet.

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

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht getrennt nach den Fragestellungen her, sondern für die Population, um die das Anwendungsgebiet erweitert wurde, insgesamt. Hierzu schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

#### Schritt 1a: Untergrenze: PNH-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahre in Deutschland

Der pU gibt eine Anzahl von 0 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland als Untergrenze an. Bei der dazu zitierten Quelle [8] handelt es sich laut pU um eine Auswertung zu einem im Jahr 2004 initiierten multinationalen PNH-Register, in dem 0 der jemals in Deutschland eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Juli 2021) < 18 Jahre alt gewesen seien.

**Schritt 1b1: Gesamtbevölkerung < 20 Jahre in Deutschland**

Für die Ermittlung der Anzahl der Einwohner in Deutschland im Alter von < 20 Jahren zieht der pU eine Quelle vom Statistischen Bundesamt [9] heran. Darin wird die Bevölkerungszahl in Deutschland je Altersgruppe zum Stand vom 31.12.2020 geschätzt. Der pU summiert die Anzahl der Einwohner in den Alterskategorien der Unter-1-Jährigen bis 19-Jährigen und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 15 334 574 Personen an.

**Schritt 1b2: Obergrenze: PNH-Patientinnen und -Patienten < 20 Jahre**

Zur Bestimmung der Obergrenze der Anzahl pädiatrischer PNH-Patientinnen und -Patienten in Deutschland greift der pU auf eine Studie von Hansen et al. [10] zurück, in welcher u. a. die Prävalenzraten für PNH auf Basis von 116 PNH-Patientinnen und -Patienten in Dänemark im Zeitraum der Jahre 1980 bis 2016 geschätzt wurden. Dabei wurden Daten des dänischen nationalen Patientenregisters und des „Danish Civil Registration Systems“ verwendet. In der Quelle ist für die PNH in der Alterskategorie < 20 Jahre eine Prävalenzrate von 3,8 (Punktschätzung) pro 1 Million Personen für das Jahr 2015 angeführt. Dabei wurden Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch in Form einer aplastischen Anämie – nicht eingeschlossen. Durch Multiplikation dieser Prävalenzrate mit dem Ergebnis aus Schritt 1b1 ermittelt der pU als Obergrenze eine Anzahl von 58 pädiatrischen PNH-Patientinnen und -Patienten in Deutschland.

**Schritt 2: Spanne aus den Ergebnissen der Schritte 1a und 1b2**

Der pU gibt als Spanne aus den Ergebnissen der Schritte 1a und 1b2 eine Anzahl von 0 bis 58 pädiatrischen PNH-Patientinnen und -Patienten in Deutschland an.

**Schritt 3: PNH-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität**

Für den Anteil pädiatrischer PNH-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität verweist der pU auf eine Analyse des multinationalen PNH-Registers der deutschen Teilpopulation zum Stand vom April 2021 [11]. Laut pU wurden Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren bei Krankheitsbeginn mit vollständigen Angaben zum Behandlungsstatus (jemals behandelt mit Komplementinhibitoren: ja oder nein) sowie der Krankheitsaktivität analysiert. Eine hohe Krankheitsaktivität der PNH war demnach definiert als Nachweis einer signifikanten Hämolyse (Lactatdehydrogenase  $\geq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs) innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline sowie dem Vorliegen von mindestens 1 der folgenden häufig berichteten Krankheitsanzeichen: Vorgeschichte einer schweren vaskulären Komplikation (einschließlich Thrombose), Anämie (Hämoglobin < 100 g/l), abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue, Hämoglobinurie und / oder erektile Dysfunktion [12]. Als Baseline wurde bei Patientinnen und Patienten, die noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (n = 4 mit verfügbaren Daten), der Zeitpunkt des Registereinschlusses und bei Patientinnen und Patienten, die aktuell oder in der Vorgeschichte mit Eculizumab behandelt wurden (n = 15 mit verfügbaren Daten), der Behandlungsbeginn definiert.

Nach Angaben des pU zeigten 10 der 15 Patientinnen und Patienten, die jemals mit Eculizumab behandelt wurden, sowie 3 der 4 Patientinnen und Patienten, die niemals mit einem Komplementinhibitor therapiert wurden, eine hohe Krankheitsaktivität zur Baseline. Laut pU wiesen somit 13 der 19 Patientinnen und Patienten (68 %) eine hohe Krankheitsaktivität zur Baseline auf. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit der ermittelten Spanne aus Schritt 2 und berechnet so eine Anzahl von 0 bis 39 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der Zielpopulation.

#### **Schritt 4: GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,4 % ermittelt der pU eine Anzahl von 0 bis 34 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [9,13].

#### **Keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 10 kg**

Ravulizumab ist nicht für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg zugelassen. Der pU stellt dar, dass zum einen keine Daten zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg vorliegen, zum anderen dieser Anteil als vernachlässigbar klein angenommen werden kann, da Kinder bereits mit 1 Jahr ein durchschnittliches Körpergewicht von 11 kg erreichen [14]. Somit schränkt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nicht weiter ein.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch insgesamt nachvollziehbar, das methodische Vorgehen ist allerdings in Teilen nicht nachvollziehbar.

Daher ist die vom pU angegebene Untergrenze unterschätzt und die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

#### ***Zu Schritt 1a: Untergrenze: PNH-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahre***

Der pU weist darauf hin, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland im PNH-Register erfasst werden. Zudem gibt der pU mit Verweis auf mehrere Quellen an, dass die PNH u. a. aufgrund der klinischen Heterogenität vermutlich unterdiagnostiziert ist [6,15-20]. Darüber hinaus nimmt der pU 1 bis 2 inzidente pädiatrische PNH-Patientinnen und -Patienten pro Jahr in Deutschland an. Außerdem war einer vom pU zusätzlich gelieferten Auswertung [21] zufolge ein Teil der Patientinnen und Patienten der deutschen Kohorte zum Zeitpunkt des Einschlusses in das PNH-Register < 18 Jahre alt.

Im Verfahren zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit PNH hat der pU angenommen, dass 6,3 % der Patientinnen und Patienten mit PNH bei Krankheitsbeginn < 18 Jahre alt sind [22]. Aus den oben beschriebenen Gründen ist unklar, weshalb der pU die Untergrenze von 0 pädiatrischen

Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland veranschlagt. Sie stellt eine Unterschätzung dar.

### ***Zu Schritt 1b2: Obergrenze: PNH-Patientinnen und -Patienten < 20 Jahre***

Das Heranziehen der Studie von Hansen et al. durch den pU, um die Obergrenze der Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PNH zu berechnen, ist aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet. Zum einen schließt die Studie Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren ein [10]. Die Zielpopulation besteht jedoch aus Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren [7]. Zum anderen sind in der vom pU herangezogenen Prävalenzrate aus Hansen et al. ausschließlich bereits diagnostizierte Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Aufgrund der zu Schritt 1a erwähnten Unterdiagnostik kann die Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PNH auch höher liegen.

### ***Zu Schritt 3: PNH-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität***

Auf Grundlage einer Analyse der deutschen Kohorte des PNH-Registers [11] hat der pU das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität insbesondere innerhalb von 6 Monaten vor Baseline analysiert. Dabei wurde bei Komplementinhibitor-naiven Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Baseline als Zeitpunkt des Registereinschlusses operationalisiert und bei aktuell oder in der Vorgeschichte mit Eculizumab Behandelten der Behandlungsbeginn. Aufgrund der unterschiedlichen Betrachtungszeitpunkte ist unklar, ob auf dieser Ausgangsbasis basierende Anteile auf die Zielpopulation im Jahr 2021 übertragbar sind. Des Weiteren besteht Unklarheit, weshalb der pU beim Anteilswert für die hohe Krankheitsaktivität 5 der 15 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 mal mit Eculizumab behandelt wurden, ausschließt. Diese erfüllten zwar gemäß Auswertung zu Behandlungsbeginn nicht die Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität, wurden jedoch mit Eculizumab behandelt. Gemäß Fachinformation setzt die Behandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität voraus [23].

Weiterhin berücksichtigt der pU nur Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (gemäß Fragestellung 1). Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (gemäß Fragestellung 2) fehlen Angaben. Davon abweichend hatte der pU einen Anteil für diese Patientinnen und Patienten im Dossier zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit PNH [24] im Rahmen der Obergrenze berücksichtigt. Hierzu wurden die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1-mal mit Eculizumab behandelt wurden, jedoch, gemäß Auswertung, zu Behandlungsbeginn nicht die Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität erfüllten, eingeschlossen. Hierbei ist allerdings unklar, ob es sich bei diesen Patientinnen und Patienten tatsächlich um diejenigen handelt, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Darüber hinaus basiert der vom pU ermittelte Anteilswert auf einer sehr niedrigen Anzahl an Patientinnen und Patienten, sodass die Präzision gering ist. Insgesamt betrachtet ist der Anteil pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit PNH und hoher Krankheitsaktivität unsicher.

***Keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 10 kg***

Der pU nimmt keine Einschränkung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 10 kg bei der Berechnung der Zielpopulation vor. Dies ist mit Verweis auf die in Schritt 4 beschriebenen Gründe nachvollziehbar.

**Anteilswert je Fragestellung an der gesamten GKV-Zielpopulation**

Der pU macht keine Angaben zu den Patientenzahlen getrennt nach den 2 Fragestellungen. Mit Verweis auf die oben beschriebenen Unsicherheiten sind eigenen Berechnungen zufolge insgesamt 18 Patientinnen und Patienten, welche einen vollständigen Datensatz im PNH-Register aufweisen, dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnen. Davon wiesen 13 Patientinnen und Patienten unabhängig von einer Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität auf (Fragestellung 1) und 5 Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität wurden mindestens 1-mal mit Eculizumab behandelt. Diese könnten näherungsweise unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Einschränkungen Fragestellung 2 zugeordnet werden. Dies entspricht einem Anteilswert von 72,2 % für die Fragestellung 1 und für die Fragestellung 2 einem Anteilswert von 27,8 % an allen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Eigene Berechnungen ergeben eine Obergrenze von 49 Patientinnen und Patienten. Wendet man die Anteilswerte für die beiden Fragestellungen auf diese Anzahl an, ergeben sich entsprechend 35 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 1 und 14 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 2 in der Obergrenze.

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

Der pU erwartet keine wesentliche Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz von PNH in Deutschland mit Ausnahme des Einflusses durch Neuerkrankungen und Sterbefälle.

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

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eculizumab

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Jahrestherapiekosten macht der pU jeweils Angaben zu mehreren Spannen des Körpergewichts, die auf Angaben in den Fachinformationen von Ravulizumab und Eculizumab basieren [7,23]. In der vorliegenden

Bewertung werden ausschließlich die über alle Spannen gebildeten Unter- und Obergrenzen dargestellt und bewertet.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die PNH eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ravulizumab sowie von Eculizumab entsprechen den Fachinformationen [7,23]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU rundet die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf ganze Zahlen ab. Für die Untergrenze veranschlagt der pU somit für Ravulizumab 6 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr und für die Obergrenze 13 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Für Eculizumab setzt der pU für die Untergrenze 22 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr an und für die Obergrenze 30 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Dies entspricht für pädiatrische Patientinnen und Patienten über 40 kg dem Dosierungsintervall für erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erhaltungstherapie.

Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich (jeweils eigene Berechnungen)

- für Ravulizumab als Untergrenze 6,5 und als Obergrenze 13 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr und
- für Eculizumab als Untergrenze 22,8 und als Obergrenze 30,4 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ravulizumab und Eculizumab entsprechen bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) den Fachinformationen [7,23]. Werden abweichende Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so liegt der jeweilige Verbrauch entsprechend höher als vom pU veranschlagt.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ravulizumab und Eculizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.



### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Diese gibt der pU für Ravulizumab mit 136 866,08 € (bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg) bis 378 609,18 € (bei einem Körpergewicht von  $\geq$  100 kg) pro Patientin bzw. Patient an. In Bezug auf die Arzneimittelkosten ist die Untergrenze – basierend auf 13 Behandlungen zu je 600 mg – plausibel. Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich eine höhere Obergrenze – basierend auf 6,5 Behandlungen zu je 3600 mg – als vom pU angegeben.

Für Eculizumab beträgt die Spanne der Jahrestherapiekosten nach Angaben des pU 144 059,50 € (bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg) bis 498 667,50 € (bei einem Körpergewicht von  $\geq$  40 kg). Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergeben sich sowohl eine höhere Untergrenze als auch eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben.

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

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, eine quantitative Abschätzung des Anteils der PNH-Patientinnen und -Patienten, die mit einem Komplementinhibitor behandelt werden, sei nicht möglich. Der pU erwartet jedoch eine Therapieumstellung für einen Großteil der Patientinnen und Patienten von Eculizumab auf Ravulizumab. Auf Basis von Kontraindikationen geht der pU von keiner wesentlichen Verringerung der Versorgungsanteile aus. Auch erwartet er eine niedrige Therapieabbruchrate für Ravulizumab ohne relevante Auswirkungen auf den Versorgungsanteil. Der pU erwartet die Behandlung mit Ravulizumab hauptsächlich im ambulanten Versorgungsbereich.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

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

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH			
1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden <sup>b</sup>	Eculizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Ravulizumab	pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH, und zwar diejenigen mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität und diejenigen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, davon	0–34 <sup>a</sup>	Die vom pU angegebene Untergrenze ist unterschätzt und die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind, dass mehreren Quellen zufolge die Patientenzahl in der Untergrenze höher liegt als 0 und für die Obergrenze bisher nicht diagnostizierte Patientinnen und Patienten sowie ein Teil der mit Eculizumab vorbehandelten Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt sind.
	diejenigen Patientinnen und Patienten mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (Fragestellung 1)	keine Angabe	Zusätzlich ist die methodische Herleitung des Anteils mit hoher Krankheitsaktivität in Teilen nicht nachvollziehbar. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach den 2 Fragestellungen. Bei bestehenden Unsicherheiten ergeben eigene Berechnungen eine Obergrenze von 35 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 1 und eine Obergrenze von 14 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Fragestellung 2.
	diejenigen Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (Fragestellung 2)	keine Angabe	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Ravulizumab	pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH, und zwar diejenigen mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität	136 866,08– 378 609,18	0	0	136 866,08– 378 609,18	Die Untergrenze ist für die Arzneimittelkosten plausibel. Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
Eculizumab	und diejenigen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden	144 059,50– 498 667,50	0	0	144 059,50– 498 667,50	Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergeben sich für die Arzneimittelkosten sowohl eine höhere Untergrenze als auch eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

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

###### *Dosierung*

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

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

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

###### *Besondere Patientengruppen*

###### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

*Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich.*

### Leberfunktionsbeeinträchtigung

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

### *Art der Anwendung*

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

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

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

#### *Schwere Meningokokkeninfektion*

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

### *Immunisierung*

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

### *Sonstige systemische Infektionen*

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

### *Behandlungsabbruch bei PNH*

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

### *Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*

#### *Gebärfähige Frauen*

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

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor. Humanes IgG (Immunoglobulin G) passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden.

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

### Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### **Risikomanagement-Plan**

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

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

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	▪ Meningokokkeninfektion
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	▪ Schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab ▪ Immunogenität ▪ Schwerwiegende Infektionen ▪ Maligne Erkrankungen und hämatologische Abnormalitäten
<b>Fehlende Informationen</b>	▪ Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen



*Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie in der Packungsbeilage zu finden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ravulizumab vermarktet wird, ein System für einen kontrollierten Arzneimittel-Vertrieb etabliert ist, das über das Maß von routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus geht.*

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

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

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

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406507>.
4. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(9): 1544-1550. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.25068>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2019.
7. Alexion. ULTOMIRIS [online]. 2021 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Alexion Pharmaceuticals. M07-001 PNH Registry, Patients actively enrolled in Registry, Country = Germany 05JUL2021. 2021.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2021.
10. Hansen DL, Möller S, Andersen K et al. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol* 2020; 12: 497-508. <https://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S250250>.
11. Alexion Pharmaceuticals. 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.
12. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ 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): 1505-1514. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04052-z>.

13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2020. 2021.
14. 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): 659-669. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-007-0227-5>.
15. Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation. PNH verstehen. 2015.
16. Mercur A, Farruggia P, Timeus F et al. A retrospective study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adolescent patients. Blood Cells Mol Dis 2017; 64: 45-50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.03.006>.
17. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 21-29. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.21>.
18. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. Dtsch Arztebl 2007; 104(4): A192-197.
19. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. Lancet 1996; 348(9027): 573-577. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)12360-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(95)12360-1).
20. 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): 1027-1033. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1055440>.
21. Alexion Pharmaceuticals. M07-001 PNH Registry, Table 2: Patient Demographics International PNH Registry, Country = Germany 18JAN2021. 2021.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 04.11.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-59\\_Ravulizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-59_Ravulizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
23. Alexion. Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Alexion Pharma Germany. Ravulizumab (Ultomiris); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/#dossier>.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
ravulizumab OR ALXN-1210

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
ravulizumab* OR ALXN-1210 OR ALXN1210

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
ravulizumab OR ALXN-1210 OR ALXN1210 OR ALXN 1210