

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Ravulizumab (Ultomiris<sup>®</sup>)*

Alexion Pharma Germany GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.06.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens .....	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC mittels Propensity Scores .....	15
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ der Kategorie Morbidität anhand der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAKuraSky und SAKuraStar (Satralizumab) und N-MOMentum (Inebilizumab); ITC mittels NMA .....	16
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC mittels Propensity Scores .....	18
Tabelle 1-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate (ARR)“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), Satralizumab (SAKuraSky und SAKuraStar) oder Inebilizumab (N-MOMentum); ITC mittels NMA.....	19
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-17: Körpergewichtsbasierendes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 40$ kg .....	30

Tabelle 1-18: Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Ravulizumab..... 30

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AChR	Azetylcholinrezeptor
ADA	engl. anti-drug antibodies
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AQP4	Aquaporin-4
ARR	Bestätigte jährliche Schubrate, engl. annualized relapse rate
ASK	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CrI	Kredibilitätsintervall (engl. credible interval)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
d.h.	Das heißt
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAI	Hauser Ambulation Index
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IST	Immunsuppressive Therapie
ITC	adjustierter indirekter Vergleich, engl. indirect treatment comparison
IVIg	Immunglobulinen
KI	Konfidenzintervall
MAH	Zulassungsinhaber, engl. marketing authorisation holder
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
N	Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

n	Anteil an Patienten im Analyseset
n.b.	Nicht berechenbar
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, engl. neuromyelitis optica spectrum disorders
ON	Optikusneuritis
PD	Pharmakodynamik
PE	Plasmaaustausch
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PP	Plasmapherese
PZN	Pharmazentralnummer
RAC	Relapse Adjudication Committee
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SF-36v2	Short Form Health Survey 36-Items Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
sIPTW	engl. stabilized inverse probability of treatment weight
SUE	Schwerwiegendes UE
TM	Transverse Myelitis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Alexion Pharma Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Landsberger Straße 300 80678 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ravulizumab
<b>Handelsname:</b>	Ultomiris®
<b>ATC-Code:</b>	L04AA43
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	38391
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	15246480 für eine Wirkstärke von 300 mg/30 mL <sup>a</sup> 16842132 für eine Wirkstärke von 300 mg/3 mL 16842149 für eine Wirkstärke von 1.100 mg/11 mL
<b>ICD-10-GM-Code</b>	G36.0
<b>Alpha-ID</b>	I69443 - Demyelinisation bei Neuritis optica I75522 - Devic-Krankheit I3536 - Devic-Syndrom I3534 - Neuroencephalomyelopathia optica I3533 - Neuromyelitis optica I131580 - NMOSD [Neuromyelitis-optica-Spektrum-Krankheit] mit Anti-AQP4 [Aquaporin-4]-Antikörper I131581 - NMOSD [Neuromyelitis-optica-Spektrum-Krankheit] mit Anti-MOG [Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein]-Antikörper I131670 - NMOSD [Neuromyelitis-optica-Spektrum-Krankheit] ohne Anti-MOG- und Anti-AQP4-Antikörper I3535 - Ophthalmoneuromyelitis
a: Die Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL ist in Deutschland außer Vertrieb.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind	05.05.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, (ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	02.07.2019
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).	26.06.2020
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, (ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	01.09.2022
Ultomiris® wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -positiven Patienten mit gMG.	23.09.2022

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat am 11. Mai 2022 stattgefunden. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet NMOSD eine „**Therapie nach ärztlicher Maßgabe**“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

Alexion stimmt der vom G-BA vorgeschlagenen zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ grundsätzlich zu. Nach Betrachtung der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet NMOSD und unter Berücksichtigung der aktuellen S2k-Leitlinie identifiziert Alexion als Therapieoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für Ravulizumab **Eculizumab**, **Satralizumab** und **Inebilizumab**, welche gemäß den Kriterien des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung des G-BA als Therapieoptionen für die zVT für Ravulizumab herangezogen werden.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber den Vergleichstherapien im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ basiert auf post-hoc durchgeführten Analysen indirekter Vergleiche. Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab wurde anhand der Ergebnisse des mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleichs (engl. stabilized inverse probability of treatment weights, sIPTW) der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 abgeleitet. Des Weiteren wurde der Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab mittels einer Netzwerk-Meta-Analyse mit den Studien ECU-NMO-301, SAKuraSky und SAKuraStar und N-Momentum abgeleitet.

Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Operationalisierung	Ausmaß des Zusatznutzen
<b>Mortalität</b>		
Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub Schubrisikoreduktion	Erheblicher Zusatznutzen
Schubrate und Schwere von Schüben	Bestätigte jährliche Schubrate	Erheblicher Zusatznutzen
	Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patienten Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate	Kein Zusatznutzen
Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung	Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<u>Gesamtskalenwert relativ zur Baseline</u> Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	
Gehfähigkeit	<u>Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline</u> <u>Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline</u> Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline	Zusatznutzen nicht belegt
Sehvermögen	<u>Veränderung der Sehschärfe</u> <u>Veränderung des Farbsehens</u> Veränderung des Gesichtsfelds	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeiner Gesundheitszustand	<u>Veränderung im Skalenwert des EQ 5D VAS relativ zur Baseline</u> Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<u>Veränderung in den Einzelkomponenten und Summenskalen des SF-36v2 relativ zur Baseline</u> Patientenanteil mit einer Verbesserung in der physischen und mentalen Summenskala des SF-36v2	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit</b>		
UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	
Immunogenität	ADA	Zusatznutzen nicht belegt
Suizidalität	Veränderung im Skalenwert des C-SSRS relativ zur Baseline	
<b>PK/PD Parameter <sup>a</sup></b>		
PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel)	Zusatznutzen nicht belegt
PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	
<p>a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.          ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala; HAI: Hauser Ambulation Index; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; SF-36v2: Short Form Health Survey 36-Items Version2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Mortalität**

Kein separater Endpunkt, wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Es traten keine Todesfälle auf.

**Morbidität*****Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion***

Die effektive und rasche Schubvermeidung bzw. die langfristige Schubrisikoreduktion ist das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie, da jeder Schub das Risiko irreversibler körperlicher Behinderungen birgt.

*Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores*

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC mittels Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
<b>Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion (Kategorie Morbidität)</b>			
<i>Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub während des Auswertungszeitraumes<sup>a</sup></i>			
n/N (%) = 0/58 (0,0) mediane Nachbeobachtungszeit: 73,50 Wochen	n/N (%) = 3/96 (3,1) mediane Nachbeobachtungszeit: 89,43 Wochen	HR <sup>b</sup> = 0,206 95 %-KI <sup>c</sup> = [0,002; 2,139] p-Wert <sup>c</sup> = 0,1500 Relative Schubrisiko- reduktion <sup>b</sup> : 79,4 95 %-KI = [-113,9; 99,8]	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.</p> <p>b: Berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Firth-Anpassung, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.</p> <p>c: Wald-Konfidenzintervall oder auf der Profile-Likelihood-Methode basierendes Konfidenzintervall, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset.</p>			

In der Studie ALXN1210-NMO-307 **erlitt keine Patientin und kein Patient (0,0 %) unter Ravulizumab-Behandlung einen bestätigten NMOSD-Schub**. In der Studie ECU-NMO-301 trat bei 3 Patientinnen (3,1 %) ein bestätigter NMOSD-Schub auf.

Insgesamt wird von einer **gleichwertig hocheffektiven Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie** ausgegangen. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der Therapieoption der zVT Eculizumab konnte für die Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion nicht belegt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Indirekter Vergleich (ITC) mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA)*

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ der Kategorie Morbidität anhand der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAKuraSky und SAKuraStar (Satralizumab) und N-Momentum (Inebilizumab); ITC mittels NMA

Patientenanzahl	Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub	
	HR <sup>a</sup> 95 %-CrI p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
<b>Mono-/ Kombinationstherapien</b>		
<i>Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,24 0,08; 0,71 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
<i>Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST<sup>b</sup></i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,06 0,02; 0,18 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
<b>Monotherapien</b>		
<i>Ravulizumab vs. Eculizumab</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,86 0,16; 4,52 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Ravulizumab vs. Satralizumab<sup>c</sup></i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,08 0,01; 0,55 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
<i>Ravulizumab vs. Inebilizumab</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,09 0,02; 0,57 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Inebilizumab (N-MOmentum) N = 161 Placebo (N-MOmentum) N = 52		
<b>Kombinationstherapien</b>		
<i>Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,36 0,11; 1,17 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenanzahl	Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub	
	HR <sup>a</sup> 95 %-CrI p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
<i>Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST<sup>d</sup></i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,15 0,03; 0,78 < 0,05	Beträchtlicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
<p>a: Dargestellt als Median der <i>posterior</i> Verteilungen der relativen Behandlungseffekte. Die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.</p> <p>b: Berechnet aus den Ergebnissen der Studien SAkuraStar und SAkuraSky</p> <p>c: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraStar</p> <p>d: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraSky</p> <p>CrI: Kreditibilitätsintervall (engl. credible interval); HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen.</p>		

Im Vergleich zur zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte im Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ ein **statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab-Behandlung** anhand eines ITC mittels NMA gezeigt werden. Unter Ravulizumab zeigte sich **eine effektivere Schubvermeidung** und die Wahrscheinlichkeit unter Ravulizumab einen Schub zu erleiden war signifikant reduziert.

Im Vergleich von **Ravulizumab zu Eculizumab** mittels beider Analysen (der adjustierten ITC und der ITC mittels NMA) eine **gleichwertige hocheffektive Schubvermeidung** der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Bestätigte jährliche Schubrate***Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores*

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC mittels Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungsdifferenz	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
<b>Bestätigte jährliche Schubrate (Kategorie Morbidität)</b>			
<i>Bestätigte jährliche Schubrate während des Auswertungszeitraumes<sup>a</sup></i>			
Adjustierte ARR <sup>b</sup> = 0,00 95 %-KI = [n.b.] Nicht adjustiert ARR <sup>c</sup> = 0,00 95 %-KI = [n.b.]	Adjustierte ARR <sup>b</sup> = 0,02 95 %-KI = [0,01; 0,06] Nicht adjustierte ARR <sup>c</sup> = 0,02 95 %-KI = [0,01; 0,06]	Ratenverhältnis <sup>b</sup> = 0,000 95 %-KI <sup>b</sup> = [n.b.] p-Wert <sup>b</sup> = 0,0987	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.</p> <p>b: Basierend auf einer Poisson-Regression, die um historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening bereinigt wurde. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR oder das Ratenverhältnis 0 war.</p> <p>c: Berechnet als die Gesamtzahl der Schübe aller Patientinnen und Patienten, die während der Studiendauer auftraten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. Das 95 %-KI basiert auf einer Poisson-Regression mit der Behandlungsgruppe als Kovariable.</p> <p>ARR: Jährliche Schubrate (engl. annual relapse rate); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: Nicht berechenbar.</p>			

Es zeigte sich zwischen beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Schubrate, was auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hindeutet. Sowohl eine Behandlung mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab führte insgesamt zu einer effektiven Vermeidung bzw. Verringerung der Anzahl von NMOSD-Schüben. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde nicht belegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Indirekter Vergleich (ITC) mittels NMA*

Tabelle 1-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate (ARR)“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOMentum); ITC mittels NMA

Behandlungsvergleich	Bestätigte jährliche Schubrate	
	Ratenverhältnis (Rate Ratio) 95 %-CrI p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
<b>Mono-/ Kombinationstherapien</b>		
<i>Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,12 0,01; 2,04 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST<sup>b</sup></i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,32 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
<b>Monotherapien</b>		
<i>Ravulizumab vs. Eculizumab</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,99 0,03; 29,41 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Ravulizumab vs. Satralizumab<sup>c</sup></i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,42 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
<i>Ravulizumab vs. Inebilizumab</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,38 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Inebilizumab (N-MOMentum) N = 161 Placebo (N-MOMentum) N = 52		
<b>Kombinationstherapien</b>		
<i>Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST</i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,12 0,01; 2,69 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsvergleich	Bestätigte jährliche Schubrate	
	Ratenverhältnis (Rate Ratio) 95 %-CrI p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
<i>Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST<sup>d</sup></i>		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,05 0,00; 1,35 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
<p>a: Dargestellt als Median der <i>posterior</i> Verteilungen der relativen Behandlungseffekte. Die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.</p> <p>b: Berechnet aus den Ergebnissen der Studien SAkuraStar und SAkuraSky</p> <p>c: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraStar</p> <p>d: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraSky</p> <p>CrI: Kreditabilitätsintervall (engl. credible interval); IST: Immunsuppressive Therapie.</p>		

Im Vergleich zur zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte bei der Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im **Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab-Behandlung** gezeigt werden. Unter Ravulizumab ist die Schubfrequenz deutlich reduziert und damit konnte **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab** gezeigt werden.

**Im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab** ergaben sich anhand des ITC mittels der NMA eine **gleichwertige hocheffektive Schubvermeidung** der beiden Komplementinhibitoren. Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem adjustierten indirekten Vergleich.

### Weitere Endpunkte

Die vergleichbare Wirksamkeit von Ravulizumab und Eculizumab konnte im Hinblick auf den Schweregrad und das Fortschreiten der Behinderung (EDSS), die jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate, die Gehfähigkeit (HAI), das Sehvermögen, den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) bestätigt werden. In allen Endpunkten wurde ein gleichwertiger Effekt für Ravulizumab und Eculizumab gesehen.

### Sicherheit

Insgesamt sind die Gesamtraten der im Verlauf der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 aufgetretenen UE und SUE numerisch vergleichbar und es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Ravulizumab ist gut verträglich und es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Bei NMOSD handelt es sich um eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch einen unvorhersehbaren schubförmigen Verlauf charakterisiert ist. Das Komplementsystem spielt eine Schlüsselrolle in der Krankheitsentwicklung. NMOSD betrifft vor allem Frauen mittleren Alters (40 Jahre). Jeder Schub kann dabei zu schweren und bleibenden Schädigungen führen. Bei den meisten Patientinnen und Patienten nehmen die funktionellen Beeinträchtigungen, die Behinderungen und das Fortschreiten der Erkrankung mit jedem Schub zu. Die Schubprävention, also eine rasche und langfristige Vermeidung weiterer Schübe, hat in der Therapie der NMOSD somit die höchste Priorität. Die Therapie mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab erlaubt eine hocheffektive Schubprävention und in der Zulassungsstudie ALXN1210-NMO-307 trat im Studienverlauf kein bestätigter Schub auf.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit den Therapieoptionen Eculizumab, Inebilizumab und Satralizumab wurden indirekte Vergleiche durchgeführt.

*Mittels Propensity Scores adjustierter indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab*

Anhand eines mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleichs der Versuchsarme der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab), in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

denen jeweils erwachsene Anti-AQP4-Antikörper-positive NMOSD-Patientinnen und -Patienten untersucht wurden, zeigte sich für Ravulizumab und Eculizumab eine vergleichbare hohe Wirksamkeit.

Die Wirksamkeit wurde u.a. anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub, der Schubrisikoreduktion sowie der bestätigten jährlichen Schubrate und der damit verbundenen Hospitalisierungsrate gezeigt. In der Studie ALXN1210-NMO-307 zeigte sich unter Ravulizumab bei **keiner** Patientin und bei **keinem** Patienten **ein bestätigter NMOSD-Schub**. Auch unter Eculizumab zeigte sich in der Studie ECU-NMO-301 bei nur 3,1 % (3/96) der Patientinnen und Patienten ein bestätigter Schub. Somit lässt sich eine gleichwertige und hocheffektive Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie zeigen, was sich in der bestätigten jährlichen Schubrate und der Hospitalisierungsrate widerspiegelt.

Die vergleichbare Wirksamkeit konnte im Hinblick auf den Schweregrad und das Fortschreiten der Behinderung (EDSS), die Gehfähigkeit (HAI), das Sehvermögen, den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) bestätigt werden. In allen Endpunkten wurde ein gleichwertiger Effekt oder sogar eine numerische Verbesserung gesehen. Der Vergleich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse beider Komplementinhibitoren zeigte eine vergleichbar gute Verträglichkeit und Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab. Durch eine gegenüber Eculizumab um etwa 77 % reduzierte jährliche Infusionshäufigkeit ergeben sich für Patientinnen und Patienten jedoch entscheidende Vorteile für die Therapie mit Ravulizumab.

*Mittels Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführter indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab*

Für den Vergleich von Ravulizumab mit den Therapieoptionen der zVT Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab wurde ein indirekter Vergleich mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) auf Basis der Ergebnisse zu AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten durchgeführt. Hierbei wurden zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab die Endpunkte „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ und „bestätigte jährliche Schubrate“ herangezogen.

Auch im indirekten Vergleich mittels NMA zeigte sich im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab gleichwertige Therapieeffekte, was auf eine **äquivalent hocheffektive Schubvermeidung von Ravulizumab und Eculizumab** hindeutet.

Unter Satralizumab als Monotherapie traten bei 22,0 % (9/41) der Patientinnen und Patienten während der Beobachtungszeit bestätigte Schübe auf, während in der Kombination mit immunsuppressiver Therapie bei 11,1 % (3/27) der Patientinnen und Patienten bestätigte Schübe auftraten. Hier zeigte sich unter der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Satralizumab im patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ dementsprechend ein konsistenter starker und statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Dieser deutliche Behandlungseffekt zeigte sich zudem im Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“, sodass sich insgesamt für Ravulizumab gegenüber Satralizumab ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten lässt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Unter der Behandlung mit Inebilizumab traten bei 11,2 % (18/161) der Patientinnen und Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bestätigte Schübe auf. Auch gegenüber Inebilizumab zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab in den patientenrelevanten Endpunkten „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ und „bestätigte jährliche Schubrate“, woraus sich für Ravulizumab gegenüber Inebilizumab ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet lässt.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab gegenüber Satralizumab und Inebilizumab**. Die Wahrscheinlichkeit einen Schub unter der Behandlung mit Ravulizumab zu erleiden, ist signifikant reduziert.

***Gesamtbewertung***

Für Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde in den patientenrelevanten Endpunkten ein gleichwertiger Therapieeffekt oder eine numerische Verbesserung gesehen. Insgesamt lässt sich für Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab kein Zusatznutzen ableiten.

Aufgrund der hocheffektiven und klinisch relevanten Schubvermeidung und Schubrisikoreduktion von Ravulizumab im Vergleich zu den Therapieoptionen Satralizumab und Inebilizumab der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ergibt sich für Ravulizumab ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Die Zielpopulation von Ravulizumab (Ultomiris®) sind erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.

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

Eine kurative Therapie für die NMOSD gibt es derzeit nicht. Daher ist das Ziel bei der Therapie der NMOSD eine effektive Krankheitskontrolle durch die Vermeidung von Schüben. Im Allgemeinen wird die Behandlung von NMOSD zwischen einer Akuttherapie zur Behandlung von Schüben und der Langzeittherapie zur Schubprävention unterschieden. Die Langzeittherapie zur Schubprävention stellt das Anwendungsgebiet von Ravulizumab dar.

### **Langzeittherapie**

Bei der NMOSD kommt der Prävention von Schüben und somit der langfristigen Immuntherapie ein besonderer Stellenwert zu, da es unbehandelt durch die schlechte Schubremission langfristig zu einer Behinderungsakkumulation kommt. Die Schubhäufigkeit kann zwischen verschiedenen Patienten sehr stark variieren und reicht von inaktiven Krankheitsphasen von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren. In der Regel ist der Verlauf der AQP4-seropositiven NMOSD schubförmig, es gibt jedoch keine prognostischen Faktoren für einen Schub. Aus diesem Grund ist ein rascher Beginn direkt nach dem ersten Schub und eine konsequente und dauerhafte Behandlung mit einer immunmodulatorischen Langzeittherapie nach der Diagnose von großer Bedeutung.

Für die Erstlinientherapie der AQP4-seropositiven NMOSD sollen laut aktueller Leitlinie Eculizumab, Inebilizumab, Rituximab (Off-Label-Use) oder Satralizumab eingesetzt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AQP4-IgG-Autoantikörper sind direkt am Krankheitsprozess über komplementvermittelte Schädigungsprozesse beteiligt. Diese Prozesse führen zunächst zu einer Schädigung von Astrozyten und sekundär zu irreversibler Neurodegeneration.

Der Komplementinhibitor Ravulizumab blockiert gezielt die terminale Komplementkaskade und setzt dadurch direkt am zugrundeliegende Pathomechanismus der NMOSD an. Durch die kausale Therapie bietet Ravulizumab eine effektive Schubprävention. Ravulizumab wird körperegewichtabhängig dosiert. Durch die individualisierte Dosierung gewährleistet die Therapie mit Ravulizumab so nachweislich eine sofortige, vollständige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende C5-Inhibition.

So traten bei keiner/keinem der Patientinnen und Patienten während der gesamten Zulassungsstudie ALXN1210-NMO-307 unter Ravulizumab bestätigte Schübe auf, was die effektive Schubvermeidung demonstriert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	466 – 1.170
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	466 – 1.170
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	Körpergewicht: ≥ 40 kg bis < 60 kg	329.072,32 €
		Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg	361.456,75 €
		Körpergewicht: ≥ 100 kg	394.279,74 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf <sup>b</sup>	Ecilizumab (Soliris <sup>®</sup> )	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf <sup>b</sup>	365.571,55 – 487.428,73 €
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten <sup>c</sup>	Satralizumab (Enspryng <sup>®</sup> )	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten <sup>c</sup>	104.798,81 €
A	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten <sup>d</sup>	Inebilizumab (Uplizna <sup>®</sup> )	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten <sup>d</sup>	116.844,84 € – 116.845,24 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Soliris<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen.

c: Enspryng<sup>®</sup> wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-seropositiv sind.

d: Uplizna<sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die AQP4-seropositiv sind.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht einer in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Nierenerkrankungen, neuromuskulären, oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

### Dosierung und Art der Anwendung

#### *Dosierung*

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1-17 dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von  $\geq 18$  Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, 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 darauf folgende Dosis sollte jedoch gemäß des ursprünglichen Schemas verabreicht werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg

Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis <sup>a</sup>	Dosierungsintervall
$\geq 40$ bis $< 60$ kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
$\geq 60$ bis $< 100$ kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
$\geq 100$ kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen

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

Anweisungen zur Einleitung der Behandlung bei Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden sind oder die von Eculizumab oder der subkutanen Darreichungsform von Ravulizumab Injektionslösung umgestellt werden, sind in Tabelle 1-18 aufgeführt.

Tabelle 1-18: Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Ravulizumab

Population	Körpergewichtsbasierte intravenöse Initialdosis von Ravulizumab	Zeitpunkt der ersten körpergewichtsbasierten intravenösen Erhaltungsdosis von Ravulizumab
Derzeit nicht mit Ravulizumab oder Eculizumab behandelt	Zu Beginn der Behandlung	2 Wochen nach der intravenösen Initialdosis von Ravulizumab
Derzeit nicht mit Eculizumab behandelt	Zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Eculizumab Dosis	2 Wochen nach der intravenösen Initialdosis von Ravulizumab
Derzeit mit der subkutanen Darreichungsform von Ravulizumab behandelt <sup>a</sup>	Nicht zutreffend	1 Woche nach der letzten subkutanen Erhaltungsdosis von Ravulizumab

a: nur erwachsene Patienten mit PNH oder aHUS.

**Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten*

Bei Patienten mit NMOSD im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen zu Ravulizumab bei älteren Patienten mit NMOSD in klinischen Studien vor.

*Nierenfunktionsbeeinträchtigungen*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Leberfunktionsbeeinträchtigung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht; allerdings legen pharmakokinetischen 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.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

***Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung***

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml Durchstechflaschen (100 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben.

***Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung***

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 22 bis 194 Minuten (0,4 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Ravulizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Ravulizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern. Siehe Hinweise im Falle einer gleichzeitigen PE-, PP- oder IVIg-Behandlung.

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

**Risikomanagement-Plan**

Ein wichtiges identifiziertes Risiko ist eine Meningokokkeninfektion. Wichtige potenzielle Risiken umfassen Immunogenität und schwerwiegende Infektionen. Zur Anwendung von Ravulizumab bei schwangeren und stillenden Frauen fehlen bislang noch Informationen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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