



(21024) ULTOMIRIS, Alexion Pharma GmbH

Änderung der Limitierung von ULTOMIRIS (aHUS) per 1. September 2025

1 Zulassung Swissmedic

ULTOMIRIS wurde von Swissmedic per 22. Januar 2020 mit folgenden Indikationen zugelassen:

„Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

„ULTOMIRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH:

- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt «Eigenschaften/Wirkungen»).

Für ULTOMIRIS wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikation per 24. August 2021 die folgende Indikation zugelassen:

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

ULTOMIRIS wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden (Behandlungs-naive-Patienten bezüglich Komplementinhibitoren) oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten haben und nachweislich auf Eculizumab ansprachen.“

Neu wird die weitere Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

ULTOMIRIS wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden (Behandlungs-naive-Patienten bezüglich Komplementinhibitoren) oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten haben und nachweislich auf Eculizumab ansprachen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

„Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG2/4K-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiiierende Untereinheit des terminalen Komplementkomplexes [C5b-9]) hemmt und die Bildung des

C5b-9 verhindert. Ravulizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.“

Krankheitsbild

„Der Begriff „atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom“ (aHUS) wird seit Mitte der 1970er-Jahre verwendet. Ursprünglich bezeichnete man damit die familiäre oder sporadische Form des hämolytisch-urämischen Syndroms, im Gegensatz zur epidemischen, typischen Form der Erkrankung. Im Laufe der Zeit hat sich der Begriff weiterentwickelt und wird inzwischen verwendet, um alle Formen des hämolytisch-urämischen Syndroms zu bezeichnen, die nicht mit Shiga-Toxin assoziiert sind. Damit beschreibt der Begriff eine heterogene Gruppe von Erkrankungen unterschiedlicher Ursache, was es erschwert, eine krankheitsspezifische natürliche Verlaufsgeschichte zu definieren oder gezielte therapeutische Ansätze zu entwickeln.

[...]

Tatsächlich ist nicht nur aHUS selbst eine heterogene Erkrankung, sondern auch die Nomenklatur wurde von Klinikern uneinheitlich verwendet. So benutzt beispielsweise eine Gruppe von Klinikern den Begriff aHUS in der Bedeutung, wie er in den 1970er-Jahren verwendet wurde (alles, was kein STEC-HUS ist), während andere ihn spezifisch für ein HUS verwenden, das durch eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems verursacht wird.

Histologisch ist aHUS durch das Vorhandensein einer thrombotisch-thrombozytopenischen Mikroangiopathie (TMA) gekennzeichnet – jenes Bild, das vor 100 Jahren erstmals von Eli Moschcowitz in seinem Bericht über ein Kind mit TTP beschrieben wurde. Ein wichtiger Meilenstein in der Geschichte der TMA-Syndrome war die Möglichkeit, zwei Subkategorien der TMA präziser zu definieren: TTP und STEC-HUS. Die meisten anderen TMA-Syndrome werden durch den Begriff aHUS erfasst.

[...]

*Wenn aHUS alle Formen der thrombotisch-thrombozytopenischen Mikroangiopathie (TMA) umfasst, die durch eine Fehlregulation der alternativen Komplementaktivierung verursacht werden, sollte konsequenterweise immer ein Komplementinhibitor eingesetzt werden. Dies ist jedoch nicht der Fall, wenn aHUS auch alle Formen der TMA umfasst, die weder durch eine Infektion mit Shigatoxin-bildenden *E. coli* (nicht-STECHUS) noch durch eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (nicht-TTP) bedingt sind und bei denen die Komplementfehlregulation entweder ein sekundäres Phänomen oder gar nicht Teil des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses ist (z. B. bei TMA infolge eines Cobalaminmangels oder aufgrund einer genetischen Variante im DGKE-Gen).*

[...]

Die Unsicherheit, mit der viele Kliniker bei der Behandlung des aHUS konfrontiert sind, steht in direktem Zusammenhang mit der Uneindeutigkeit der derzeitigen Nomenklatur.“¹

„aHUS ist die Folge einer oder mehrerer Veränderungen in den Genen der Komplementkaskade. Das Komplementsystem ist Teil des körpereigenen Immunsystems. Bei gesunden Personen ist es an der Eliminierung von Fremdpartikeln beteiligt und unterliegt einer komplexen Kontrolle, damit es nicht zu Organ- und Gewebeschäden kommt. Aufgrund der genetischen Veränderungen ist diese Kontrolle bei aHUS ausser Kraft gesetzt, mit dem Ergebnis einer unkontrollierten und überschüssenden Komplementaktivierung.

Diese führt zu einer komplementvermittelten thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) mit Gerinnselbildung in kleinen Blutgefäßen im ganzen Körper. Unbehandelt besteht bei Patienten mit aHUS ein Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) sowie der Schädigung anderer Organe bis hin zum Tod.“²

„Bei aHUS treten verschiedene Symptome häufig ganz plötzlich auf: Charakteristisch ist eine Trias aus Blutarmut (mikroangiopathische hämolytische Anämie), einem Mangel an Thrombozyten (Thrombozytopenie) und akutem Nierenversagen (Organmanifestation). Weitere Symptome sind Müdigkeit, Ab-

¹ Nester, Carla M. et al; An expert discussion on the atypical hemolytic uremic syndrome nomenclature—identifying a road map to precision: a report of a National Kidney Foundation Working Group; 2024 Kidney International, Volume 106, Issue 3, 326 - 336

² <https://unifyrare.com/de-ch/ahus/uber-ahus>

geschlagenheit und Blässe. Die Schädigung der Nieren kann zu Wassereinlagerungen und einer verminderten Harnausscheidung sowie zu einer sogenannten Urämie führen: Hierbei handelt es sich um eine Ansammlung von Substanzen im Blut, die eigentlich mit dem Urin ausgeschieden werden sollten. Da aHUS auch andere Organe wie den Magen-Darm-Trakt, die Lunge, das Herz und das Hirn schädigt, haben Betroffene zudem häufig weitere Symptome wie Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Kurzatmigkeit, hohen Blutdruck und Krampfanfälle.”³

Standard of Care

„Die Heterogenität der klinischen Manifestationen sowie das Fehlen eines diagnostischen Goldstandards machen die präzise Diagnosestellung des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) zu einem anspruchsvollen Prozess, der das Patientenmanagement beeinflussen kann. Noch vor einem Jahrzehnt stand für aHUS keine spezifische Therapie zur Verfügung, und die betroffenen Patienten wurden einer Plasmatherapie (Plasmaaustausch und/oder Plasmainfusion) und/oder einer Lebertransplantation unterzogen – Verfahren, die mit ernsthaften Komplikationen einhergehen können und die der zugrunde liegenden Pathophysiologie der Erkrankung nicht gerecht werden.“

Seit dem Jahr 2011 ist ein monoklonaler Anti-C5-Komplementantikörper durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA für die Behandlung von aHUS-Patienten zugelassen, was den Beginn einer neuen Ära in der Therapie markiert.⁴

„Die C5-Inhibition stellt – sofern verfügbar – den Goldstandard in der Behandlung komplementvermittelten Formen des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) dar. Der Zeitpunkt der Therapie, insbesondere der frühzeitige Einsatz einer C5-Blockade, ist entscheidend für den kurz- und langfristigen Krankheitsverlauf. Die Diagnosestellung bleibt jedoch eine Herausforderung, weshalb die Behandlung eingeleitet werden sollte, ohne die Ergebnisse genetischer Untersuchungen abzuwarten.“

Für die akute Phase und/oder die Remissionsphase stehen verschiedene C5-Inhibitoren zur Verfügung oder befinden sich in der Entwicklung, darunter monoklonale Antikörper, kleine interferierende RNAs sowie kurz- und langwirksame Wirkstoffe mit unterschiedlichen Applikationsformen. Ein alternativer Therapieansatz besteht in der Hemmung des alternativen Komplementwegs auf der Ebene der C3-Aktivierung bzw. durch Blockade von Faktor B oder Faktor D. (Figure 1).

³ <https://www.novartis.com/de-de/patientinnen/krankheitsgebiete-technologieplattformen/kardiologie/erkrankungen-der-niere/das-atypische-hämolytisch-urämische-syndrom>

⁴ Vaisbich MH et al; Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN). J Bras Nefrol. 2025 Apr-Jun;47(2):e20240087

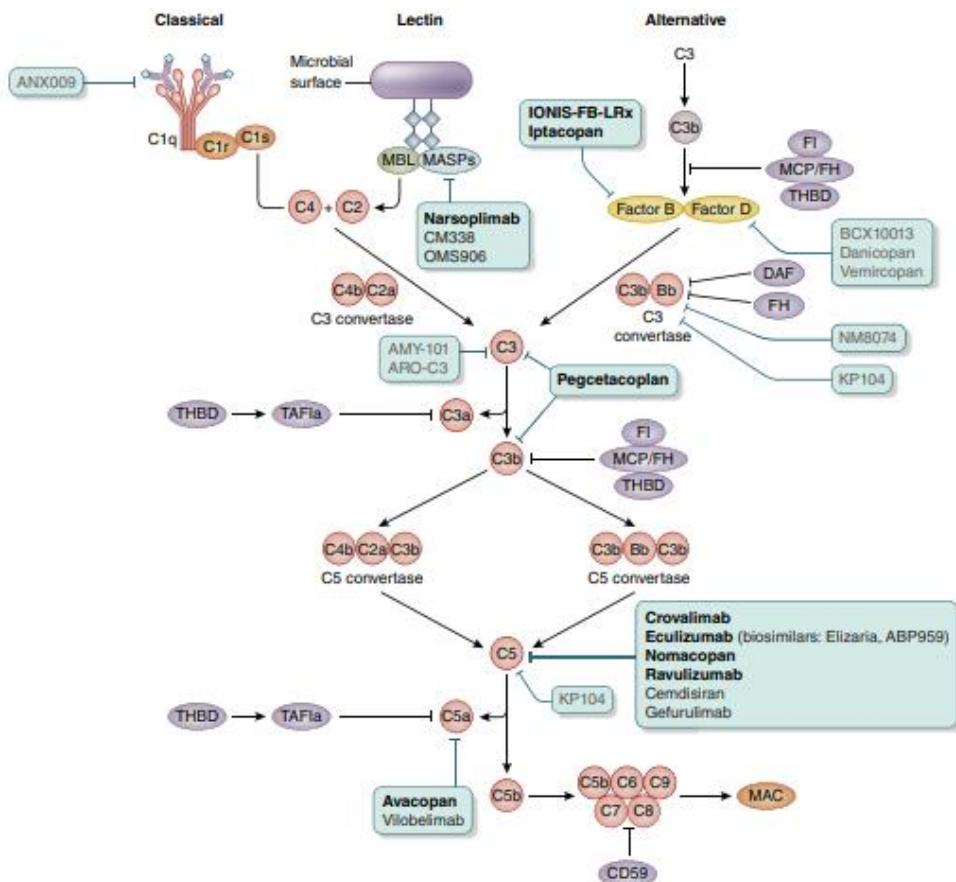


Figure 1: Therapeutic inhibitors of complement activity. In the near future, multiple drugs that target the complement system will be available. It is highly likely that drug effect will vary depending on the underlying disease process and patient-specific factors such as the presence of genetic variants in complement genes or autoantibodies to different complement components, which will make precision medicine a possibility. Agents in bold have reached phase 3 or later in development. CD59, complement defense 59; DAF, decay-accelerating factor; FB, factor B; FH, factor H; FI, factor I; MAC, membrane attack complex; MASP, mannan-binding lectin-associated serine peptidase; MBL, mannose-binding lectin; MCP, membrane cofactor protein; TAFIa, activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor; THBD, thrombomodulin gene.

Die Hemmung von C5 ist bei Patientinnen und Patienten mit DGK ϵ -Varianten oder Cobalamin-C-Mangel in Abwesenheit von Komplementgenvarianten nicht wirksam.

Ebenso gibt es keinen Nachweis, dass eine Komplementinhibition bei moderaten oder schweren Verlaufsformen des Shiga-Toxin-produzierenden *Escherichia coli*-assoziierten hämolytisch-urämischen Syndroms (STEC-HUS) von Nutzen ist.⁵

In der Schweiz sind momentan nur SOLIRIS und ULTOMIRIS mit der Indikation aHUS zugelassen und vergütet.

Studienlage

Studie 1a untersucht die Anwendung von Ravulizumab bei C5i-naiven erwachsenen Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 26 Wochen.

Studien 1b stellt Folgeuntersuchungen dar, in denen dieselbe Kohorte der Studie 1a im Rahmen einer auf insgesamt 4,5 Jahre angelegten Verlaufsbeobachtung analysiert wurde – mit Auswertungen nach 59 Wochen.

Studie 2a untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Eculizumab behandelt wurden, über einen Zeitraum von 26 Wochen. Darüber hinaus werden Daten aus der geplanten, auf 4,5 Jahre ausgelegten Verlängerungsstudie bis zu einem Follow-up-Zeitpunkt von 59 Wochen präsentiert.

⁵ Vivarelli, MarinaAlberici, Federico et al; The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference; 2024 Kidney International, Volume 106, Issue 3, 369 - 391

Studie 2b bezieht sich auf C5i-naive pädiatrische Patientinnen und Patienten, die über 26 Wochen mit Ravulizumab behandelt wurden. Auch hier liegen ergänzend Daten aus der geplanten 4,5-jährigen Verlängerungsstudie mit einem Follow-up von bis zu 59 Wochen vor.

Studie 1c/2c fasst die Ergebnisse der beiden jeweils auf 4,5 Jahre angelegten Verlängerungsstudien (1a & 1b sowie 2a & 2b) zusammen und präsentiert die Resultate zum Zeitpunkt des zweijährigen Follow-up.

Studie 1a (ALXN1210-aHUS-311 ; NCT02949128) – Rondeau, Eric, et al. "The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment." Kidney international 97.6 (2020): 1287-1296.

Design

Es handelt sich bei der Studie 1 um eine multizentrische, einarmige, klinische Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei 58 erwachsenen Patienten/-innen (≥ 18 Jahre) mit dokumentiertem aHUS, welche bisher noch keine Behandlung mit einem Komplement-Inhibitor erhalten hatten und Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) aufwiesen. Die Studie bestand aus einem 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung und die Patienten hatten die Möglichkeit, an einem Verlängerungszeitraum von bis zu 4.5 Jahren teilzunehmen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre).
- Körpergewicht mindestens 40 kg.
- Anzeichen einer aktiven TMA (Thrombozytopenie, Hämolyse und Nierenfunktionsstörung) gemäss den diagnostischen Richtlinien für aHUS.
- Die Patienten/-innen konnten die Thrombozyten- und LDH-Kriterien ($< 150 \times 10^9/L$ bzw. $\geq 1.5 \times ULN$) basierend auf Ergebnissen lokaler Labors erfüllen, die Serumkreatinin-Kriterien ($\geq ULN$) mussten aber bei Baseline vom Zentrallabor bestätigt worden sein.
- Postpartale Patientinnen oder Nierentransplantationspatienten/-innen waren zulässig, mussten jedoch entweder anhaltende Anzeichen einer TMA oder eine Historie mit aHUS gehabt haben.
- Die Teilnehmenden mussten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine Meningokokken-Impfung gemäss den lokalen und nationalen Richtlinien erhalten haben und mussten ab dem Zeitpunkt der ersten Ravulizumab-Dosis bis mindestens 2 Wochen nach der Impfung eine Antibiotikadosis erhalten haben.

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Patienten mit TMA infolge thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (TTP) bzw. hämolytisch-urämischem Syndrom in Zusammenhang mit dem Shiga-Toxin von Escherichia coli (STEC HUS).
- Patienten unter chronischer Dialyse bei Baseline (definiert als regelmässige Dialyse aufgrund einer Nierenerkrankung im Endstadium).

Vorangehende Behandlung mit Eculizumab oder einem anderen Komplement-Inhibitor.

Population

Es wurden insgesamt 58 Patienten mit dokumentiertem aHUS aufgenommen. Zwei Patienten wurden aufgrund der bestätigten Diagnose eines STEC HUS aus dem vollständigen Analyseset ausgeschlossen. Der vollständige Analysesatz umfasste 56 Teilnehmende mit einem Durchschnittsalter von 40.1 Jahren (Bereich: 19.5 bis 76.6 Jahre), von denen 37 (66.1%) Frauen waren, 8 (14.3%) standen unmittelbar nach einer Geburt und 8 (14.3%) hatten eine vorhergehende Nierentransplantation. 48 Teilnehmende (82.8%) erhielten im Zusammenhang mit der aktuellen TMA eine PE/PI-Behandlung vor ihrer ersten Ravulizumab-Dosis. Vor dem Screening befanden sich 27 (48.2%) auf der Intensivstation für eine durchschnittliche Dauer von 10.1 Tagen (± 10.0 Tage). Zu Studienbeginn zeigten 93% der Patienten extrarenale (kardiovaskuläre, pulmonale, zentralnervöse, gastrointestinale, die Haut oder Skelettmuskulatur betreffende) Anzeichen oder Symptome eines aHUS.

Intervention

Die Verabreichung von Ravulizumab erfolgte über eine intravenöse Infusion, wobei die Dosierung auf dem Körpergewicht basierte. Eine intravenöse Ladedosis von 2'400 mg, 2'700 mg und 3'000 mg wurde bei Patienten/-innen mit ≥ 40 bis < 60 kg, ≥ 60 bis < 100 kg resp. ≥ 100 kg am Tag 1 und Erhaltungsdosen von 3'000 mg, 3'300 mg resp. 3'600 mg am Tag 15 und danach alle 8 Wochen verabreicht.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, belegt durch eine Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/l$ und LDH $\leq 246 \text{ U/l}$) und eine Verbesserung des Serumkreatinins um $\geq 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten mussten jedes Kriterium für ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 2 verschiedenen Beurteilungen im Abstand von mindestens 4 Wochen (28 Tagen) und bei jeder zwischenzeitlichen Messung erfüllen.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei 30 der 56 Patienten (53.6 %; 95 % KI: 39.6 bis 67.5) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung beobachtet (siehe Abbildung 1).

Variable	Overall (N = 56)
Complete TMA response	30 (53.6)
95% CI	39.6–67.5
Hematologic normalization ^a	41 (73.2)
95% CI	60.7–85.7
Platelet count normalization	47 (83.9)
95% CI	73.4–94.4
LDH normalization	43 (76.8)
95% CI	64.8–88.7
$\geq 25\%$ improvement in serum creatinine from baseline	33 (58.9)
95% CI	45.2–72.7

CI, confidence interval; LDH, lactate dehydrogenase; TMA, thrombotic microangiopathy.

^aDefined as normalization of both LDH and platelet count.

Data shown as n (%). 95% CIs for the proportion are based on the asymptotic Gaussian approximation method with a continuity correction.

Abbildung 1: Analyse des vollständigen Ansprechens der TMA und der Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung (ALXN1210-aHUS-311)

Sekundäre Endpunkte

Resultate zur Dauer bis zum TMA-Ansprechen:

Die mediane Dauer bis zum Erreichen des TMA-Ansprechens betrug 86.0 Tage (7 bis 169 Tage; 95 % KI: 42.0 bis [Obergrenze war nicht auswertbar]; siehe Abbildung 2).

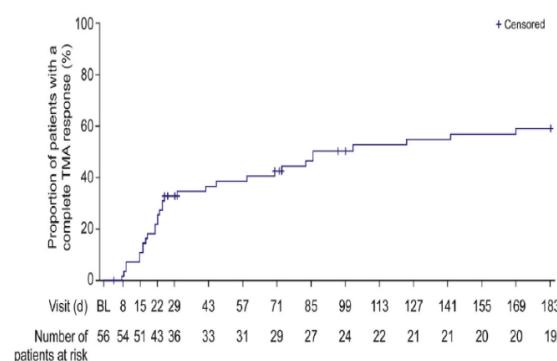


Abbildung 2: Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve, welche die Zeit bis zum Erreichen des vollständigen Ansprechens der TMA zeigt

Hämatologische Resultate:

- Bei 47 (83.9%) Teilnehmenden wurde eine Normalisierung der Thrombozytenzahl erreicht. Eine Zunahme der durchschnittlichen Thrombozytenzahl wurde bald nach Behandlungsbeginn mit Ravulizumab beobachtet, wobei ein Anstieg von $118.52 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $240.34 \times 10^9/l$ erfolgte.

109/L an Tag 8 festgestellt wurde. Der Wert blieb bei allen anschliessenden Besuchsterminen während des Zeitraums für die Erstbeurteilung (26 Wochen) über $227 \times 109/L$.

- Bei 43 (76.8%) Teilnehmenden wurde eine Normalisierung der Laktatdehydrogenase (LDH) erreicht. Der mittlere LDH-Wert sank während der ersten 2 Behandlungsmonate gegenüber dem Ausgangswert und blieb für die Dauer des Erstbeurteilungszeitraums (26 Wochen) erhalten.
- Bei 40 (71.4 %) Teilnehmenden wurde zwischen Baseline und Tag 183 ein Anstieg des Hämoglobins von mindestens 20 g/L erreicht.

Renale Wirksamkeitsresultate:

- Die Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) verbesserte sich gegenüber den Baselinewerten, mit einem mittleren Anstieg von 29.0 ml/min/1.73 m² (Bereich: -13 ml/min/1.73 m² bis +108 ml/min/1.73 m²) bis Tag 183 und hatte bis zum 15. Tag erheblich zugenommen.
- Bei 17 (58.6 %) von 29 Patienten/-innen, welche zu Studienbeginn über eine mediane Dauer von 30 Tagen dialysiert wurden, konnte die Dialyse abgesetzt werden.
- Eine Verbesserung der eGFR (ausgedrückt durch einen Wechsel in eine weniger schwerwiegende eGFR-Kategorie) zwischen Baseline und Tag 183, wurde bei 32 von 47 Teilnehmenden (68.1 %) mit verfügbaren Daten beobachtet. Von den Patienten, die mit einer chronischen Nierenerkrankung in Stadium 5 vorstellig wurden, zeigten 67.6 % (23/34) eine Besserung der chronischen Nierenerkrankung um 1 oder mehrere Stadien.

Studie 1b – Barbour, Thomas, et al. "Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults." Kidney International Reports (2021).

Design

Bei der Studie 1b handelt es sich um die Präsentation der Interims-Resultate der Verlängerungsphase der Studie 1a. Die Verlängerungsphase erstreckt sich insgesamt über 4.5 Jahre und ist zum Zeitpunkt der vorliegenden Publikation noch im Gange. Diese Interims-Analyse der Verlängerungsphase wurde bei 52 Wochen Verlängerung (nach bereits vollendeten 26 Wochen initialen Behandlungszeitraum) durchgeführt (medianes Follow-up 76.7 Wochen).

Intervention und Studienpopulation

Nach der initialen Behandlungsphase von 26 Wochen traten 49 der 58 initial Teilnehmenden in die Verlängerungsphase ein. Während der Verlängerungsphase brachen 8 Teilnehmende die Studie vollständig ab; 6 davon hatten die vollständige TMA-Reaktion vorgängig erreicht und waren zum Zeitpunkt des Absetzens stabil.

Primärer Endpunkt

4 weitere Patienten zeigten ein vollständiges Ansprechen der TMA (primärer Endpunkt) während der Verlängerungsphase. Das vollständige Ansprechen der TMA dieser 4 Patienten wurde an Tag 169, 295, 407 und 407 festgestellt. Somit zeigten insgesamt 34 von 56 Patienten ein vollständiges Ansprechen der TMA (60.7 %; 95 % KI: 47.0 %, 74.4 %).

Sekundäre Endpunkte

Die Zahl des Ansprechens einzelner Komponenten erhöhte sich auf 48 Patienten (85.7 %; 95 % KI: 75.7 %, 95.8 %) bei der Normalisierung der Thrombozytenzahl und auf 47 Patienten (83.9 %; 95 % KI: 73.4 %, 94.4 %) bei der Normalisierung der LDH. Die Nierenfunktion verbesserte sich gegenüber Baseline und blieb bis zum 351. Tag stabil (Veränderung des Medians: 23.00; Minimum-Maximum: -13 bis 95 ml/min). Im Vergleich zur Baseline hatte sich bei Tag 351 das Stadium der eGFR-Kategorie bei 30 Teilnehmenden verbessert, blieb bei 11 konstant und verschlechterte sich bei 2.

Studie 2a (ALXN1210-aHUS-312; NCT03131219) – Tanaka, Kazuki, et al. "The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab." Pediatric Nephrology 36.4 (2021): 889-898.

Design

Bei der Studie 2a handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab durch intravenöse Infusion bei pädiatrischen Patienten/-innen (< 18 Jahre) mit aHUS untersucht werden, die entweder naiv gegenüber einer Komplementinhibitor-Behandlung sind (Kohorte 1, vgl. Studie 2b, weiter unten) oder vorgängig mit Eculizumab behandelt wurden (Kohorte 2, n=10; Bestandteil dieser Analyse).

Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Patienten < 18 Jahre.
- Körpergewicht ≥ 5 kg.
- Vor dem Screening mindestens 90 Tage lang Eculizumab-Behandlung erhalten gemäss der angegebenen Dosierungsempfehlung für aHUS: klinischer Nachweis des Ansprechens auf Eculizumab anhand stabiler TMA-Parameter beim Screening, einschliesslich Laktatdehydrogenase (LDH) $< 1.5 \times$ ULN, Thrombozytenzahl $\geq 150.000/\mu\text{L}$ und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $> 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ unter Verwendung der Schwartz-Formel.
- Die Teilnehmenden mussten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Eculizumab eine Impfung gegen *Neisseria meningitidis* gemäss den lokalen und nationalen Richtlinien erhalten haben.

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Familiärer oder erworbener Mangel an A-Desintegrin und Metalloproteinase mit einem Thrombospondin-Typ-1-Motiv, Mitglied 13 (ADAMTS13; Aktivität < 5 %); Shiga-Toxin-bedingtes hämolytisch-urämisches Syndrom; positiver direkter Coombs-Test; HUS im Zusammenhang mit Arzneimittelexposition; Knochenmarktransplantation / hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening; bekannte genetische Defekte des Cobalamin C Metabolismus; Sklerodermie; systemischer Lupus erythematoses; oder Antiphospholipid-Antikörper-Positivitätssyndrom.

Patienten unter chronischer Dialyse bei Baseline (definiert als regelmässige Dialyse als Nierenersatztherapie bei Nierenversagen).

Intervention

Die Studie bestand aus einer Screeningphase (bis zu 28 Tage), einer Behandlungsphase (26 Wochen) und einer Verlängerungsphase (bis zu 4.5 Jahre). Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten sich die Patienten/-innen für die Verlängerungsphase anmelden, welche noch andauert. Im Folgenden werden die vorhandenen Daten bis zu 59 Wochen Follow-up behandelt.

Ravulizumab wurde über eine IV-Infusion basierend auf dem Körpergewicht verabreicht. Am Tag 1 des ersten Bewertungszeitraums, der 14 Tage nach der letzten Eculizumab-Dosis lag, wurden intravenös Ladungsdosen verabreicht. Ab Tag 15 wurden bei Studienteilnehmenden mit einem Gewicht von ≥ 20 kg alle 8 Wochen Erhaltungsdosen und bei Teilnehmenden < 20 kg alle 4 Wochen verabreicht. Als Baseline wurde der Zeitraum zwischen dem Screening und dem Zeitpunkt der ersten Arzneimitteleininfusion definiert (siehe Abbildung 3).

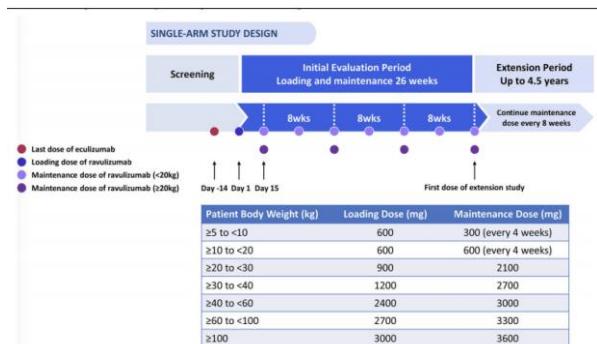


Abbildung 3: Studiendesign mit Dosierungen [Aus: *Pediatric Nephrology* 36.4 (2021): 889-898]

Population

Insgesamt 10 mit Eculizumab behandelte pädiatrische Patienten/-innen mit der Diagnose aHUS, welche die Studienkriterien erfüllten, wurden eingeschlossen und erhielten ≥ 1 Dosis Ravulizumab. Die Patienten in dieser Kohorte hatten ein Durchschnittsalter von 12.5 Jahren (Bereich 1.2-15.5 Jahre) und waren vorwiegend männlich (9; 90%). Zu Studienbeginn befanden sich keine Studienteilnehmenden in Dialyse und keiner hatte vor der Verabreichung von Ravulizumab einen Plasmaaustausch oder eine Plasma-Infusion erhalten. Die Studienteilnehmenden hatten zuvor zwischen 98 und 1'701 Tage Eculizumab erhalten. Zum Zeitpunkt der ersten Infusion hatten die Patienten ein Durchschnittsgewicht von 47.8 kg (Bereich 8.8 bis 69.0 kg). Ein Patient wog < 10 kg und befand sich somit ausserhalb des von Swissmedic zugelassenen Bereichs.

Alle 10 Patienten/-innen beendeten die 26-wöchige erste Evaluierungsperiode und traten in die Verlängerungsphase ein. Kein Teilnehmender brach die Ravulizumab-Behandlung oder die Teilnahme an der Studie ab. Zum aktuellen Data-Cut-off waren noch alle 10 Patienten/-innen in der Verlängerungsphase eingeschlossen bei einer mittleren Dauer von 50.3 (Bereich 49.4 bis 58.7) Wochen.

Endpunkte

Bei Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt wurden, führte die Umstellung auf Ravulizumab zu einer Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle, wie an stabilen renalen und hämatologischen Parametern abzulesen ist:

Renale Wirksamkeitsresultate:

- Dialyse-Notwendigkeit: Keine/r der 10 Patienten/-innen wurde zum Zeitpunkt der Baseline dialysiert und keine/r benötigte zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Behandlung mit Ravulizumab eine Dialyse während der Studie.
- eGFR: Die Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR-Werte über die Zeit, blieb während des gesamten Studienzeitraums stabil. Die Medianwerte betrugen 99.8 ml/min/1.73 m² (Bereich 54.0-136.5) bei Baseline, 93.5 ml/min/1.73 m² (Bereich 40.0-139.0) nach 26 Wochen und 104 ml/min/1.73 m² (Bereich 51.0-135.0) nach 1 Jahr.
- CKD-Stadium: Bei Baseline befanden sich 8 Patienten/-innen (80.0%) im CKD-Stadium 1 (≥ 90 ml/min/1.73 m²), 1 Patient (10.0 %) im CKD-Stadium 2 (60-89 ml/min/1.73 m²) und 1 Patient (10.0%) befand sich im CKD-Stadium 3a (45-59 ml/min/1.73 m²). Nach 1 Jahr befanden sich alle Studienteilnehmenden im gleichen CKD-Stadium wie zu Baseline.

Hämatologische Resultate:

Die hämatologischen Parameter blieben sowohl während der 26-wöchigen initialen Behandlungsphase wie auch bis zu 1 Jahr der Verlängerungsphase stabil:

- Die mediane Veränderung (Bereich) der Thrombozytenzahl von Baseline bis Woche 26 und von Baseline bis 1 Jahr betrug 2.3 (-74.5 bis 123.5) x 109/L bzw. -34.8 (-109.0 bis 109.0) x 109/L.
- Die mediane Veränderung des LDH betrug 8.5 (-50.5 bis 50.5) bzw. -17.5 (-34.5 bis 29.5).
- Die mediane Veränderung des Hämoglobins betrug 3.5 (-19.5 bis 8.0) bzw. 5.5 (-7.5 bis 13.5).

Studie 2b (ALXN1210-aHUS-312; NCT03131219) – Ariceta, Gema, et al. "The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment." Kidney International 100.1 (2021): 225-237.

Design

Bei der Studie 2b handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab durch intravenöse Infusion bei pädiatrischen Patienten/-innen (< 18 Jahre) mit aHUS untersucht werden, die entweder naiv gegenüber einer Komplementinhibitor-Behandlung sind (Kohorte 1, Bestandteil dieser Analyse; n=21 (Safety Set); n=18 (Full Analysis Set)) oder vorgängig mit Eculizumab behandelt wurden (Kohorte 2; vgl. Studie 2a, weiter oben).

Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Patienten < 18 Jahre.
- Körpergewicht ≥ 5 kg.

- Vor dem Screening keine Behandlung mit Komplement-Inhibitoren, bei Evidenz einer aktiven thrombotischen Mikroangiopathie (TMA).
- Nachweis einer aktiven TMA (Hämolyse, Thrombozytopenie und Nierenfunktionsstörung) gemäss den folgenden Laborkriterien: Thrombozytenzahl: $< 150 \times 10^9/L$; LDH: $\geq 1.5 \times ULN$; Hämoglobin: untere Grenze des Normalwerts oder darunter; Serumkreatininwert: 97.5 Perzentil für das Alter.
- Die Teilnehmenden mussten innerhalb von 3 Jahren vorher oder zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine Impfung gegen *Neisseria meningitidis* gemäss den lokalen und nationalen Richtlinien erhalten haben, sowie eine Impfung gegen *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*.

Die Hauptausschlusskriterien waren die gleichen, wie in der Studie 2a beschrieben.

Population

Der vollständige Analysesatz (Full Analysis Set) umfasste 18 Patienten im mittleren Alter von 5.2 Jahren (Bereich 0.5-17.3). Das mittlere Körpergewicht betrug 16.7 kg (Bereich 8.4-69.3). Zwei Patienten wogen < 10 kg und befanden sich somit ausserhalb des von Swissmedic zugelassenen Bereiches. Die meisten Patienten (72.2 %) wiesen vor der Behandlung extrarenale (kardiovaskuläre, pulmonale, zentralnervöse, gastrointestinale, die Haut oder Skelettmuskulatur betreffende) Zeichen oder Symptome eines aHUS zu Studienbeginn auf.

17 Patienten/-innen beendeten die 26-wöchige initiale Behandlungsphase und traten in die Verlängerungsphase ein. Die Behandlung wurde bei 1 Patientin aufgrund eines UAW während der Behandlungsphase abgesetzt. Diese Patientin, ein 21.6 Monate altes Mädchen, litt unter einer Verschlechterung der Anämie und einer hypertensiven Krise. Sie wog <10 kg. Einschliesslich der initialen Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrug die mediane Follow-up-Dauer bis zum aktuellen Data cut-off 82.6 Wochen (Bereich 3.0 bis 110.6 Wochen). 1 Patient wurde während der Verlängerungsphase abgesetzt. Dieser Patient zeigte am Tag 88 ein vollständiges TMA-Ansprechen und wurde aufgrund eines Ärzteentscheids am Tag 350 abgesetzt. Der Grund für die Absetzung war nicht auf Sicherheitsbedenken zurückzuführen.

Intervention

Die Studie bestand aus einer Screeningphase von bis zu 7 Tagen, einer Behandlungsphase von 26 Wochen und einer Verlängerungsphase von 2 Jahren, welche per Protokoll auf 4.5 Jahre verlängert wurde. Im Folgenden werden die vorhandenen Daten bis zu 59 Wochen Follow-up behandelt.

Ravulizumab wurde über eine IV-Infusion basierend auf dem Körpergewicht verabreicht. Am Tag 1 des ersten Bewertungszeitraums, der 14 Tage nach der letzten Eculizumab-Dosis lag, wurden intravenös Ladungsdosen verabreicht.

Ab Tag 15 wurden bei Teilnehmenden mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg alle 8 Wochen und bei Teilnehmenden < 20 kg alle 4 Wochen Erhaltungsdosen verabreicht. Als Baseline wurde der Zeitraum zwischen dem Screening und dem Zeitpunkt der ersten Arzneimittelinfusion definiert (siehe Abbildung 4).

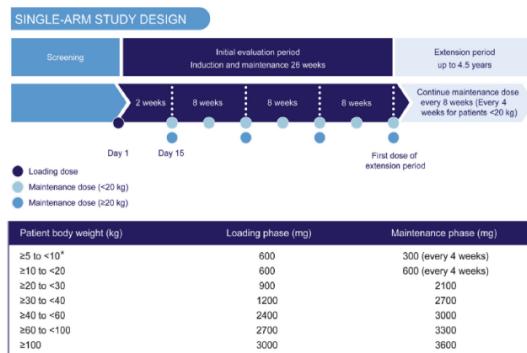


Abbildung 4: Studiendesign mit Dosierungen [Aus: *Kidney International* 100.1 (2021): 225-237] Die Anfangsdosis für Patient/-innen mit einem Körpergewicht unter 10 kg wurde nach einer vorab festgelegten pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Zwischenanalyse von 300 mg auf 600 mg erhöht. Die ersten zwei Patient/-innen in dieser Gewichtskategorie erhielten eine Anfangsdosis von 300 mg

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, festgestellt anhand der Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozyten $\geq 150 \times 10^9/L$ und LDH $\leq 246 \text{ U/L}$) sowie eine Besserung des Serumkreatinins von $\geq 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten mussten alle Kriterien für ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 2 verschiedenen Beurteilungen im Abstand von mindestens 4 Wochen (28 Tagen) und bei jeder zwischenzeitlichen Messung erfüllen.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei 14 der 18 nicht vorbehandelten Patienten (77.8 %) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung festgestellt.

Während der Verlängerungsphase bis Woche 50 erreichten weitere 3 Patienten/- innen ein vollständiges TMA-Ansprechen, was zu einem vollständigen TMA-Ansprechen bei insgesamt 17/18 (94.4%) Patienten/- innen führte.

Sekundäre Endpunkte

Resultate zur Dauer bis zum TMA-Ansprechen:

Die mediane Zeit bis zum Abschluss der TMA-Reaktion unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten betrug 30 Tage (95% KI: 22.0 bis 88.0).

Resultate zur Hämatologie:

- Die Normalisierung der Thrombozytenzahl wurde bei 17 (94.4%) Studienteilnehmenden während der initialen Behandlungsphase von 26 Wochen und bis zur 50. Woche erreicht.
- Die LDH-Normalisierung wurde bei 16 (88.9%) Studienteilnehmenden während der initialen Behandlungsphase von 26 Wochen und bei 17 (94.4%) Studienteilnehmenden bis Woche 50 erreicht.
- 6 (88.9%) Studienteilnehmende erreichten einen Anstieg des Hämoglobins von $\geq 20 \text{ g/L}$ vs. Baseline mit einem bestätigenden Ergebnis bis Woche 26 und 17 Teilnehmende (94.4%) bis Woche 50.

Renale Wirksamkeitsresultate:

- eGFR: Die Nierenfunktion verbesserte sich gegenüber Baseline erheblich, mit einem mittleren Anstieg der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 80.0 (Bereich 0 bis 222.0) ml/min/1.73 m² bis Woche 26 und 94.0 (Bereich 10–230) ml/min/1.73 m² bis Woche 50.
- Dialyse-Notwendigkeit: Von den 6 (28.6%) Teilnehmenden, die bei Baseline eine Dialyse erhalten, waren 5 (83.3%) bis Woche 26 nicht dialysiert und alle 6 (100%) waren bis Woche 50 nicht dialysiert. Keine/r der 12 Teilnehmenden, die bei Baseline keine Dialyse benötigten, leitete während der Studie die Dialyse ein.

Eine Verbesserung beim eGFR (Wechsel zu einer weniger schweren eGFR-Kategorie zwischen Baseline und Woche 26) wurde bei 15 Teilnehmenden (88.2%) beobachtet, wobei 2 (11.8%) in derselben Kategorie blieben. Bis Woche 50 befanden sich alle 16 Teilnehmenden mit auswertbaren Daten in einer verbesserten eGFR-Kategorie.

Studie 1c/2c Ravulizumab in atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Analysis of 2-year Efficacy and Safety Outcomes in 2 Phase 3 Trials, Kidney Med., June 2024

Design

Diese Analyse berichtet über 2-Jahres-Daten aus den multizentrischen Phase-3-Studien mit einem Einarm-Design, die durchgeführt wurden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös verreichtem Ravulizumab zu bewerten. Die Verabreichung erfolgte alle 4 bis 8 Wochen, abhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten mit aHUS. Die Analyse umfasste folgende Studien: Eine der Studien wurde an Erwachsenen durchgeführt (Studie 1a: NCT02949128), die andere Studie umfasste zwei Kohorten pädiatrischer Patientinnen und Patienten: Die erste solche, die zuvor keine C5-Inhibitoren erhalten hatten (C5i-naive), und die zweite solche, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden (Studie 2a: NCT03131219). Nach dem primären Beurteilungszeitraum von 26

Wochen in jeder Studie konnten die Teilnehmenden in eine Verlängerungsphase eintreten und Ravulizumab weiterhin erhalten – entweder bis zur Produktzulassung bzw. behördlichen Genehmigung (gemäß länderspezifischen Vorschriften) oder für maximal 4,5 Jahre, je nachdem, was zuerst eintrat.

Ein- und Ausschlusskriterien

Analog Studie 1a und 2a.

Population

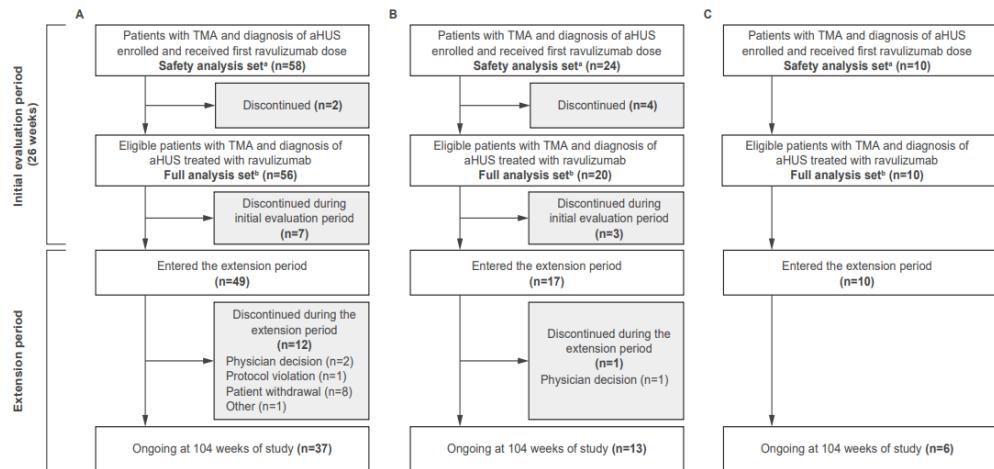


Abbildung 5: Patient disposition in adults naïve to C5i treatment (A), pediatric patients naïve to C5i treatment (B), and pediatric switch patients (C).

^a The safety analysis set was used for safety analyses and included all patients who received ≥ 1 infusion of ravulizumab in the initial evaluation period. ^b The full analysis set was used for analyses of efficacy, demographics, and baseline characteristics and included all patients with confirmed study eligibility and who received ≥ 1 infusion of ravulizumab in the initial evaluation period, including those later excluded, and ≥ 1 post-baseline efficacy assessment. Abbreviations: aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; C5i, complement C5 inhibitor; TMA, thrombotic microangiopathy.

Intervention

Analog 1a oder 1b

Primärer Endpunkt

Vollständige Ansprechen der TMA

C5i-naive Erwachsene:

Bei den C5i-naiven Erwachsenen erreichten in Woche 26 **54 %** (95 %-Konfidenzintervall, 40 % – 68 %) eine vollständige TMA-Antwort, was sich über zwei Jahre leicht steigerte (**61 %**; 95 %-KI, 47 % – 74 %)

C5i-naive pädiatrische Patienten/-innen:

Ein ähnliches Muster zeigte sich auch bei den C5i-naiven pädiatrischen Patienten/-innen nach 26 Wochen (**75 %**; 95 %-KI, 51 % – 91 %) und über zwei Jahre (**90 %**; 95 %-KI, 68 % – 99 %)

Sekundäre Endpunkte

Resultate zur Hämatologie nach 26 Wochen und über 2 Jahre:

C5i-naive Erwachsene:

- **73% vs. 86%** erreichten eine hämatologische Normalisierung
- **84% vs. 86%** erreichten eine Normalisierung der Thrombozytenzahl
- **77% vs. 88%** erreichten eine Normalisierung des LDH-Werts
- **59% vs. 63%** erreichten eine $\geq 25\%$ ige Verbesserung der Serumkreatinin-Konzentrationen

C5i-naive pädiatrische Patienten/-innen:

- **90% vs. 95 %** erreichten eine hämatologische Normalisierung
- **95% vs. 95%** erreichten eine Normalisierung der Thrombozytenzahl
- **90% vs. 95%** erreichten eine Normalisierung des LDH-Werts
- **80% vs. 90%** erreichten eine $\geq 25\%$ ige Verbesserung der Serumkreatinin-Konzentrationen.

Renale Wirksamkeitsresultate:

C5i-naive Erwachsene:

- Die Verbesserungen der Nierenfunktion wurden während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit aufrechterhalten. Die mediane Veränderung der eGFR im Vergleich zum Ausgangswert bei Erwachsenen betrug **35 mL/min/1,73 m²**.
- Von den 29 C5i-naiven Erwachsenen, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, konnten 17 die Dialyse während der primären Beurteilungsphase beenden (58,6 %). Von den 18 Erwachsenen, die zum 2-Jahres-Besuch (Tag 743) verfügbar waren, hatten 12 die Dialyse abgesetzt (66,7 %).

C5i-naive pädiatrische Patienten/-innen

- Die Verbesserungen der Nierenfunktion wurden während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit aufrechterhalten. Die mediane Veränderung der eGFR im Vergleich zum Ausgangswert betrug bei C5i-naiven pädiatrischen Patienten/-innen **82,5 mL/min/1,73 m²**.
- Alle C5i-naiven pädiatrischen Patienten/-innen, die zu Beginn dialysiert wurden, hatten die Dialyse bis zum zweiten Jahr beendet.

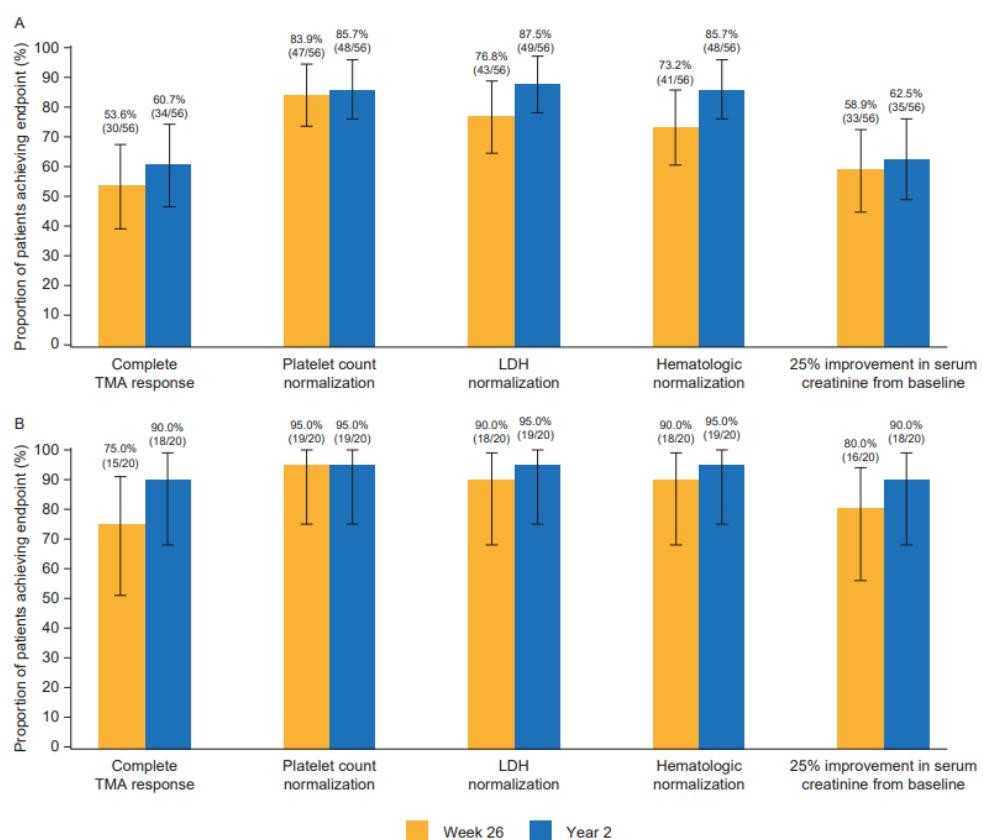


Abbildung 6: Complete TMA response and its components status over time in adults (A) and pediatric patients (B) naïve to C5i treatment at 26 weeks and 2 years. 95% confidence intervals for the proportion were based on exact confidence limits using the ClopperPearson method. The criteria for complete TMA response were normalization of platelet count, normalization of LDH, and $\geq 25\%$ improvement in serum creatinine concentrations from baseline. Patients met all complete TMA response criteria concurrently, and each criterion was met at 2 separate assessments obtained at least 4 weeks (28 days) apart and any measurement in between. The proportion of complete TMA response was based on the responders among treated patients. Hematologic normalization included normalization of platelet count and normalization of LDH. Platelet values obtained from the day of a blood transfusion of platelets through 3 days after the transfusion were excluded from all analyses. All serum creatinine values obtained while a patient was on dialysis were excluded from all analyses. When a patient was on dialysis at baseline, then the first valid creatinine value used as the baseline value was the first assessment ≥ 6 days post-dialysis. If a patient was on dialysis during the entire 26-week initial evaluation period, then the baseline creatinine was not taken into consideration. Abbreviations: LDH, lactate dehydrogenase; TMA, thrombotic microangiopathy.

Sicherheit

Von insgesamt 58 Erwachsenen erlitten 36 (62 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE). Während der ersten 26 Wochen der Studie traten 71 SAEs auf, im darauf folgenden Zeitraum bis zum zweiten Jahr wurden 49 SAEs verzeichnet. Insgesamt erlebten 21 der Erwachsenen (36 %) behandlungsbedingte unerwünschtes Ereignisse, und 3 (5 %) brachen die Studie aufgrund solcher Ereignisse ab.

Bei C5i-naiven pädiatrischen Patienten/-innen erlitten 16 (67 %) ein SAE. In den ersten 26 Wochen der Studie wurden 31 SAEs berichtet, im anschliessenden Zeitraum bis zu zwei Jahren weitere 11 SAEs.

Alle pädiatrischen Switch-Patienten/-innen erlebten zwischen Woche 26 und zwei Jahren keine SAEs. In der Switch-Kohorte kam es zu keinem Studienabbruch infolge unerwünschter Ereignisse.

Die häufigsten AEs waren bei C5i-naiven Erwachsenen Kopfschmerzen (n = 23, 40 %) und Durchfall (n = 20, 35 %), bei C5i-naiven pädiatrischen Patienten/-innen Fieber (n = 13, 54 %), Durchfall (n = 8, 33 %) und Erbrechen (n = 8, 33 %), und bei pädiatrischen Switch-Patienten/-innen Infektionen der oberen Atemwege (n = 4, 40 %), Schmerzen im Oropharynx (n = 3, 30 %) sowie Pharyngitis (n = 3, 30 %). 3 C5i-naive erwachsene Patienten verstarben aufgrund von Nebenwirkungen (n=2 Septischer Schock und n=1 Intrazerebrale Blutung)

26 Patienten/-innen (28 %) erlitten ein SAE im Zusammenhang mit Infektionen und Infestationen (C5i-naive Erwachsene: n = 16; C5i-naive pädiatrische Patienten/-innen: n = 9; pädiatrische Switch-Patienten/-innen: n = 1).

Zusätzliche Daten: Registerauszug; Swiss Soliris and ULTOMIRIS aHUS Reimbursement Registry (SSUaRR) 72-month follow-up report (06. Dezember 2024)

Zu beachten ist, dass es nur Daten für 1 Patienten gibt, der länger als 12 Monate mit ULTOMIRIS behandelt wurde. Daher gibt es im Registerauszug nur Auswertungen zu Patienten, die mit SOLIRIS behandelt wurden. Bei einer Inzidenz von 0,23 bis 1,9⁶ pro Million Einwohner ist davon auszugehen, dass die Daten zu ULTOMIRIS und aHUS auch in den kommenden Jahren nur begrenzt aussagekräftig sein werden. Zusätzlich gibt es keine Placebo-kontrollierte Vergleichsgruppe im Register. Damit lassen sich keine Aussagen über eine potenzielle Mortalitätsreduktion zeigen. Bei den folgenden Abschnitten handelt es sich um Informationen aus dem Register.

„Zum Zeitpunkt des Datenexports am 01. Oktober 2024 waren 46 SOLIRIS aHUS-Patienten in das Register aufgenommen worden und 21 Patienten wurden aktiv über 12 Monate weiterverfolgt. Der für den BAG-Report analysierten Datensatz umfasst die 46 Patienten mit einem Follow-up von mindestens 12 Monaten.

Des Weiteren gab es 13 Patienten, die nach einer Soliris-Vortherapie auf ULTOMIRIS gewechselt sind. 7 von diesen 13 Patienten blieben länger als 6 Monate auf ULTOMIRIS und ein Patient blieb 12 Monate auf ULTOMIRIS. Im Register werden allerdings nur die Daten ausgewertet von Patienten, die mindestens 12 Monate auf der Therapie sind. Aufgrund der kleinen Patientenanzahl (n=1 mit 12 Monaten Follow-Up auf ULTOMIRIS) ist keine statistische Auswertung von Patienten, die von Soliris auf ULTOMIRIS gewechselt sind mit 12 Monaten Follow-Up, möglich.

Im aktuellen Register-Report gibt es einen aHUS-Patienten, der ULTOMIRIS ohne Soliris-Vortherapie erhalten hat. Aufgrund unmöglichster statistischer Auswertung, wird hier auf eine weitere Darstellung der Resultate verzichtet und für Details zu den mit Soliris therapierten Patienten im Report verwiesen.

At present, 8 patients are still active on Soliris and 0 patients who switched from Soliris to ULTOMIRIS have reached the final follow-up time point. Twenty-five (25) patients have stopped their treatment with Soliris, 14 of them because of an improvement in their health and 8 are still being followed up.”

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Ravulizumab sind Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Nasopharyngitis und Kopfschmerz. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis.

⁶ Yan K et al; Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. Clin Epidemiol. 2020 Mar 12;12:295-305. doi: 10.2147

In den Studien 1 und 2 in der Indikation aHUS ergab das Profil der unerwünschten Ereignisse keine neuen Risiken für die Anwendung von ULTOMIRIS in dieser Bevölkerungsgruppe. Insgesamt scheint laut EMA das Sicherheitsprofil von Ravulizumab in der Indikation aHUS mit demjenigen vergleichbar zu sein, dass bei erwachsenen Patienten mit PNH beobachtet wurde. Einige UAW (gastrointestinale UAW, Arthralgie, Bluthochdruck, Anämie, Verstopfung und Harnwegsinfektionen) scheinen bei aHUS-Patienten häufiger vorzukommen, was teilweise durch die zugrundeliegende Erkrankung erklärt werden kann. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden bei 52 (57 %) Patienten mit aHUS gemeldet. 4 Patienten (6.9%) starben während der Studie 1, wobei die Todesursache bei zwei Patienten Sepsis und bei einem Patienten intrakranielle Blutungen waren. Der vierte Patient, der nach der Diagnose von STEC-HUS aus der Studie ausgeschlossen wurde, starb aufgrund einer zerebralen arteriellen Thrombose vor der Behandlung.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Anzeichen eines aHUS (im Alter von 10 Monaten bis unter 18 Jahren), die an der Studie 2 (ALXN1210-aHUS-312) teilnahmen, schien das Sicherheitsprofil von Ravulizumab ähnlich zu sein wie das von erwachsenen Patienten mit Anzeichen eines aHUS; abgesehen von einer höheren Inzidenz an Pyrexie, Nasopharyngitis und Verstopfung bei Kindern. Auch schwerwiegende Infektionen traten bei pädiatrischen Patienten häufiger auf. Das Sicherheitsprofil von Ravulizumab scheint bei Patienten unter 2 Jahren etwas schlechter zu sein, obwohl die Datenlage sehr begrenzt ist (nur 4 Patienten wurden in die Sicherheitsanalyse einbezogen).

In der Langzeitstudie 1c/2c traten die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den ersten 26 Wochen der Behandlung auf – einem Zeitraum, der mit der akuten Krankheitsphase der Patienten zusammenfällt. Diese Häufung könnte daher auch weniger auf das Prüfpräparat selbst als vielmehr auf den klinischen Zustand der Betroffenen zu Studienbeginn zurückzuführen sein. Im weiteren Verlauf der zweijährigen Beobachtungszeit nahm die Häufigkeit schwerwiegender Ereignisse ab, was auf eine potenzielle Stabilisierung des Gesundheitszustands der Patienten hindeuten könnte. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab in dieser Studie entsprach dem etablierten Sicherheitsprofil von Eculizumab bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten/-innen. Zu Ravulizumab liegen bislang lediglich Daten über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Patienten/-innen mit aHUS vor. Zudem basieren diese Ergebnisse auf einer begrenzten Anzahl an Studienteilnehmenden.

Medizinische Leitlinien

S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter; AWMF S2k (Konsensus) Leitlinien (2016): Registernummer 166 – 002; Update 2022⁷

Empfehlung 8	geprüft 2022
Bei Patienten mit Komplement-vermitteltem HUS soll Eculizumab oder andere zugelassene C5 Inhibitoren als first-line Therapie verwendet werden.	
Starker Konsens, ↑↑	
Empfehlung 9	geprüft 2021
Beim Nachweis von CFH-Antikörpern soll zusätzlich zur Komplementinhibition eine immunsuppressive Therapie erfolgen.	
Starker Konsens, ↑↑	

„2. Komplement-vermitteltes HUS

Neben der supportiven Therapie bestehen für das Komplement-vermittelte HUS ursachenorientierte Therapieoptionen. Das Ziel ist hierbei die Reduktion der unkontrollierten Komplementaktivierung durch Ersatz fehlender oder dysfunktionaler Komplementproteine, Verminderung von Autoantikörpern oder Blockade der terminalen Komplementaktivierung.

Bis 2011 konnte das Komplement-vermittelte HUS nur unspezifisch durch Plasmainfusionen oder Plasmapherese behandelt werden. Die Rekurrenzrate nach Nierentransplantation war je nach zu

⁷ https://register.awmf.org/assets/guidelines/166-002l_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom-im-Kindesalter_2022-07.pdf

Grunde liegender genetischer Anomalie sehr hoch. Seit der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2011 beim Komplement-vermittelten HUS besteht die Möglichkeit einer spezifischen komplementinhibierenden Therapie. Eculizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper gegen die Komplementkomponente C5, der die terminale Komplementaktivierung inhibiert. Die Wirksamkeit von Eculizumab beim Komplement-vermittelten HUS wurde in mehreren prospektiven Studien belegt und ist unabhängig von der zur Erkrankung führenden Komplement-Anomalie. Eculizumab wird daher als first-line Therapie beim Komplement-vermittelten HUS empfohlen. Der Beginn der Therapie soll bereits bei dringendem Verdacht auf Komplement-vermitteltes HUS frühzeitig erfolgen, da eine Therapieverzögerung die Prognose verschlechtert. [...]

Für eine Empfehlung bezüglich der Dauer und Intensität der Eculizumab-Therapie nach Erreichen einer Remission liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor. Es hat sich gezeigt, dass die zu Grunde liegende Mutation Einfluss auf die Prognose der Nierenfunktion hat. So haben Patienten mit CFH-Mutation ein signifikant höheres Risiko für ein terminales Nierenversagen als Patienten mit MCP-Mutation. Zudem scheint das Risiko für ein Rezidiv nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie mit Eculizumab abhängig von der verursachenden Mutation zu sein. Eine Therapie mit Eculizumab, insbesondere bei rascher Diagnosestellung, ist auch im Rezidiv wirkungsvoll. ”

Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults 01.12.2023⁸:

„3.1 General recommendations on the therapeutic management of aHUS Eculizumab and ravulizumab are anti-C5 monoclonal antibodies, and their efficacy and safety in patients with aHUS have established them as the first line therapies. However, their use continues to entail several challenges in terms of treatment initiation, duration, monitoring and interruption. In this regard, a set of recommendations are suggested and an algorithm summarising the general recommendations for the management of aHUS is shown (Figure 2)

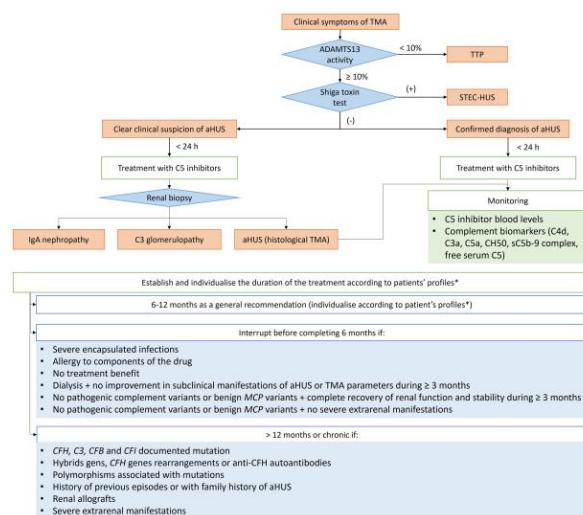


Figure 2: Diagram of the general treatment recommendations based on clinical evolution of adult patients with aHUS. aHUS, Atypical haemolytic uremic syndrome; C3, complement component 3; CFB, complement factor B; CFH, complement factor H; CFI, complement factor I; MCP, membrane cofactor protein; MHT, Malignant hypertension; TMA, Thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; STEC-HUS, Shiga toxin E. coli HUS. *Including the mutations identified, trigger, risk and evolution

3.1.1 Early initiation of treatment

- C5 inhibitors should be the first-line treatment of aHUS, particularly to reduce the need for dialysis and intensive care unit (ICU) admission time.
- Patients with a confirmed diagnosis (patients with relapsing aHUS or a confirmed family history of aHUS) must be treated within 24h of the clinical suspicion.
- In the presence of a clear clinical suspicion of aHUS diagnosis, early initiation of treatment with a C5 inhibitor is recommended (as soon as possible and ideally within 24h of clinical suspicion). In centers with limited C5 inhibitors access, initiate plasmapheresis until obtaining the complement inhibitor

⁸ Ávila A et al; Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. Front Med (Lausanne). 2023 Dec 1;10:1264310. doi: 10.3389

3.1.2 Duration of treatment

- Overall, C5 inhibitor treatment should be maintained for at least 6 to 12months.
- The minimum 6-month period must include at least 3months of treatment after the normalisation of serum creatinine or the stabilisation of renal function.
- The duration of treatment with C5 inhibitors, as well as when it should be interrupted, depends on the mutation and the trigger factors of aHUS and must be individualised according to each patient's risk and evolution.
- Treatment interruption should be considered in specific patient profiles before they have completed 6 months of treatment:
 - In patients with de novo TMA after kidney transplant, maintain C5 inhibitor treatment at least until recovery of renal function and, in case of suspected mutation, at least until the results of the genetic study are available. In some cases, recovery of renal function may be rapid and require few treatment doses.
 - Development of severe encapsulated infections.
 - Allergy to any component of the drug
 - Lack of treatment benefit.
 - Dialysis (renal replacement therapy) without worsening of subclinical manifestations of aHUS or without improvement in TMA parameters during the last 3months of treatment or more.
 - No pathogenic complement variants or benign variants of the membrane-cofactor protein (MCP) type, provided that:
- A complete recovery of renal function and stability over the last 3months is achieved, or
- No severe extrarenal manifestations are observed.

3.1.3 Treatment monitoring

- A renal biopsy should be performed as soon as possible to confirm the diagnosis (rule out other causes such as IgA-associated TMA or C3 glomerulopathy) in cases in which the risk is acceptable and in any aHUS profile [...]"

The role of complement in kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, September 2024, Kidney International⁹:
„In Ländern, in denen der Zugang zu Komplementinhibitoren eingeschränkt ist, sollte die frühzeitige Verordnung eines Plasmaaustauschs (Plasmaaustauschtherapie) in Betracht gezogen werden. In den meisten Zentren werden Anti-C5-Wirkstoffe zur Prophylaxe bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach Nierentransplantation eingesetzt.“

Aufgrund der Schwere der Erkrankung sollte der Einsatz neuer therapeutischer Substanzen vorrangig auf die Erhaltung der Remission beschränkt bleiben, bis deren Nichtunterlegenheit gegenüber Eculizumab in der akuten Phase eindeutig belegt ist.

Vorliegende Daten belegen die Wirksamkeit von Ravulizumab sowohl zu Beginn der Erkrankung als auch in der Erhaltungsphase, insbesondere bei Kindern. Bei Erwachsenen sind die Ergebnisse weniger eindeutig, möglicherweise weil die untersuchten Kollektive auch Patienten mit sekundären, nicht primär komplementvermittelten aHUS-Formen umfassten.

In der akuten Phase, bevor die Diagnose eines komplementvermittelten aHUS gesichert ist, wird der Einsatz von langwirksamen Komplementinhibitoren (wie Ravulizumab und Crovalimab) mit Vorbehalt betrachtet.

Beendigung der Therapie: Sobald sich die Nierenfunktion verbessert und stabilisiert hat, sollte bei Patientinnen und Patienten ohne pathogene Varianten in Komplementgenen ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden. Das Risiko eines Rückfalls nach Beendigung der Behandlung ist in dieser Patientengruppe sehr gering und liegt bei unter 5 %. Bei Patientinnen und Patienten mit pathogenen Varianten in Komplementgenen sowie bei persistierend hochtitrigen Anti-Faktor-H-Autoantikör-

⁹ Vivarelli, MarinaAlberici, Federico et al; The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference; 2024 Kidney International, Volume 106, Issue 3, 369 - 391

pern sollte eine Beendigung der Therapie individuell und im Rahmen eines partizipativen Entscheidungsprozesses geprüft werden. Besondere Vorsicht ist beim Absetzen der Therapie bei Personen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium G3b–G5 sowie bei Nierentransplantierten geboten. Ein Therapieabbruch erfordert eine engmaschige Nachsorge mit monatlichen Blutuntersuchungen sowie wöchentlichen Urinteststreifenanalysen. Im Falle eines Rückfalls sollte die Therapie umgehend wieder aufgenommen werden.“

Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN) ¹⁰ (07.02.2025):

Unterstützende Therapie

„Die unterstützende Therapie richtet sich nach den Prinzipien des Managements bei akutem Nierenversagen (AKI – acute kidney injury):

Dazu gehören die Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, die Blutdruckkontrolle, die Anpassung nephrotoxischer Medikamente, die Einleitung einer Dialyse bei entsprechender Indikation sowie die Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung. Bei schwerer Anämie (Hb < 7 g/dL) sind Bluttransfusionen erforderlich; Thrombozytentransfusionen sind nur bei aktiven Blutungen oder vor chirurgischen Eingriffen indiziert. Blutproben für den direkten Coombs-Test sollten vor einer etwaigen Transfusion entnommen werden. Weitere unterstützende Massnahmen umfassen Dialyse, Plasmaaustausch (Plasmaexchange) sowie Plasmapherese/Plasmainfusion.

Einsatz von C5-Inhibitoren

Alle Patientinnen und Patienten mit aHUS sind für eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor geeignet, welche als Therapie der ersten Wahl empfohlen wird (Evidenzgrad 1A). Ein frühzeitiger Therapiebeginn in der akuten Phase verbessert die Erholung der Nierenfunktion.

Eculizumab, ein humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper, der gegen Komplementfaktor C5 gerichtet ist, blockiert die terminale Aktivierung des Komplementsystems und verhindert so die Bildung des C5b-9-Komplexes, der endothelialen Zellschaden verursacht. Zwei prospektive Studien über die Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab über einen Zeitraum von zwei Jahren zeigten Verbesserungen bei Hämolyse, Thrombozytopenie und Nierenfunktion. Auch Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESKD) profitierten durch eine Reduktion extrarenaler Manifestationen und eine verbesserte Lebensqualität.

Ravulizumab, ein neu zugelassener C5-Inhibitor mit verlängerter Halbwertszeit, ermöglicht verlängerte Dosierungsintervalle: alle 4 Wochen bei Körpergewicht unter 20 kg, alle 8 Wochen bei über 20 kg. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen und Kindern über 10 kg wurden in prospektiven Studien bestätigt. Durch die längeren Infusionsintervalle kann die Lebensqualität verbessert werden, da weniger Punktionen und weniger Krankenhausbesuche erforderlich sind.

Zukünftige Perspektiven Neue Komplement Inhibitoren:

Pegcetacoplan: Es gibt noch keine Studien zu aHUS, aber da es sich um einen Blocker des proximalen Komplements handelt, wird angenommen, dass es vorteilhaft ist.

Iptacopan: Derzeit läuft eine Phase-II-Studie, um Iptacopan bei Patienten mit aHUS zu evaluieren, aber es liegen noch keine Ergebnisse vor. Dies könnte jedoch eine weitere Möglichkeit für diese Behandlung darstellen.

¹⁰ Vaisbich MH et al; Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN). J Bras Nefrol. 2025 Apr-Jun;47(2):e20240087

Crovalimab: Zwei klinische Studien laufen für Patienten mit aHUS (NCT04958265 und NCT04861259), und es werden pädiatrische, jugendliche und erwachsene Patienten rekrutiert. Dieses Medikament hat grosses Potenzial für eine gute Reaktion bei Patienten mit aHUS.

Eculizumab Biosimilars (ELIZAIA): Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesem Medikament weltweit empfiehlt dieser Konsens die Verwendung von Referenz-anti-C5-Inhibitoren wie Eculizumab oder Ravulizumab anstelle von Biosimilars.

Narsoplimab: Es gibt keine relevanten Beweise für die Verwendung bei Patienten mit aHUS.”

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die Wirksamkeit von SOLIRIS (Eculizumab) in der Behandlung des aHUS wurde in vier prospektiven kontrollierten klinischen Studien mit 100 Patienten (drei Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen (C08-O02A/B, C08-O03A/B, C10-004), einer Studie bei Kindern und Jugendlichen (C10-003) und einer retrospektiven Studie (C09-001 r) mit 30 Patienten untersucht.

Im EMA Assessment Report (ULTOMIRIS, 30. April 2020) wird ein Vergleich der Daten von Ravulizumab und Eculizumab durchgeführt:

„*To contextualise the data and bear in mind the limitations of indirect comparisons, efficacy results with ravulizumab were compared with eculizumab efficacy data. [...]*

Taking into account the limitations of indirect comparisons, eculizumab is the only comparator authorised in the same indication the MAH is applying for. Eculizumab obtained the MA based on the results from two different clinical studies, study C08-002A/B which enrolled adolescent and adult patients with less severe disease, and study C08-003A/B that enrolled adolescent and adult patients with longer term aHUS without apparent evidence of TMA manifestations and receiving chronic plasma exchange/plasma infusion (plasma sensitive). Later on, results from studies C10-004 (adults) and C10-003 (paediatrics) were provided.

On observing to the complete TMA response from ravulizumab study in adults, and comparing to the eculizumab ones, similar percentage of responders is obtained; 30/56 (53.6%) [95%CI 39.6, 67.5] vs 11/17 (65%) [95% CI: 38%, 86%] and 23/41 (56%) [95% CI: 40%, 72%] ALXN1210-aHUS-311 vs C08-002A/B and C10-004 respectively. This comparability exercise should be carried out assuming that in the study C08-002A/B results could be overestimated due to a smaller sample size, whereas in the study C10-004, where both the sample size and patients are more comparable to the ravulizumab trial in adults, the point estimate is closer to that obtained in the 311 study. Of note, confidence intervals are overlapping. Besides, populations, even not totally comparable, could be considered of having similar baseline characteristics, such as early aHUS, adult population, thrombocytopenia, elevated LDH and renal impairment. On the contrary, patients in the study C08-003 were considered to be in a later stage, being plasma therapy sensitive as they had normal platelet count and normal LDH levels. The same judgement can be applied to the paediatric studies, both in baseline characteristics and results in terms of complete TMA response.”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Zur Unterstützung des vorliegenden Gesuches legte die Zulassungsinhaberin Daten aus zwei Studien (5 Publikationen) zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab als intravenöse Infusion bei Patienten mit aHUS vor:

- Die Studie 1 (ALXN1210-aHUS-311): ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit komplementvermittelter TMA, einschliesslich aHUS, ohne Vorbehandlung eines Komplementinhibitors (n=58).
- Die Studie 2 (ALXN1210-aHUS-312) ist eine einarmige, multizentrische Phase-III-Studie an pädiatrischen Patienten im Alter von Geburt bis < 18 Jahren mit bestätigter Diagnose von aHUS. Die Studie 2 umfasst 2 Kohorten: Kohorte 1 (Studie 2b; n=10) umfasst Patienten, die nicht vorgängig mit Komplementinhibitoren behandelt wurden; Kohorte 2 (Studie 2a; n=18) umfasst Patienten, die bereits mit Eculizumab behandelt wurden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als vollständiges TMA-Ansprechen während des 26-wöchigen Erstbewertungszeitraums. Nach einer 26-wöchigen anfänglichen Evaluierungsphase konnten die Patienten an einer Verlängerungsphase teilnehmen. In der Studie 1 wurde ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 30 der 56 Patienten (53.6 %; 95 % KI: 39.6 bis 67.5) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung beobachtet. In der pädiatrischen Studie 2 wurde ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 14 der 18 nicht vorbehandelten Patienten (77.8 %) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung festgestellt. Bei pädiatrischen Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt wurden, führte die Umstellung auf Ravulizumab zu einer Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle mit stabilen renalen und hämatologischen Parametern. Wirksamkeitsdaten mit einem längeren Follow-up bis zu 2 Jahren weisen auf eine Aufrechterhaltung der Wirksamkeit hin.

In den Studien 1 und 2 bei aHUS ergab das Profil der unerwünschten Ereignisse keine neuen Risiken für die Anwendung von ULTOMIRIS in dieser Bevölkerungsgruppe. Insgesamt scheint laut EMA das Sicherheitsprofil von Ravulizumab bei aHUS mit demjenigen vergleichbar zu sein, welches bei erwachsenen Patienten mit PNH beobachtet wurde.

Für Patienten, die vorgängig mit Eculizumab behandelt wurden, gibt es wenige Daten und nur für pädiatrische Patienten (Studie 2; Kohorte 2; 18 Patienten < 18 Jahren). Für Patienten, die refraktär auf eine vorgängige Eculizumab-Behandlung reagieren, gibt es keine Daten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Eine Durchstechflasche ULTOMIRIS mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab (10 mg/ml).

Eine Durchstechflasche mit 3 ml resp. 11 ml enthält 300 mg resp. 1'100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Laut HAS (« Ravulizumab ; ULTOMIRIS 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ; Mise à disposition d'un nouveau dosage ; 7. Juillet 2021. ») ermöglicht die neue Konzentration von 100 mg/ml eine kürzere Infusionszeit im Vergleich zu ULTOMIRIS 10 mg/ml. Die aktuell noch in der SL geführte Dosisstärke von 30 ml/300 mg wird laut Zulassungsinhaberin in der Schweiz nicht mehr nachgefragt und wird im vorliegenden Gesuch nicht mehr erwähnt. Der Antrag für eine Ablistung wird laut Zulassungsinhaberin demnächst eingereicht.

Mit der Durchstechflasche zu 3 ml, 300 mg/3 ml können alle verschiedenen Initial- und Erhaltungsdosierungen in der Indikation aHUS für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ohne Verwurf abgedeckt werden. Mit der Durchstechflasche zu 11 ml, 1'100 mg/11 ml sind hingegen nur zwei Erhaltungsdosierungen ab einem Körpergewicht von 60 kg ohne Verwurf kombinierbar (3'300 mg: 3 mal 1'100 mg / 3'600 mg; 3 mal 1'100 mg und 1 mal 300 mg). Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2–8 °C und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist. Angebrochene Vials können demnach beim gleichen Patienten nicht zur Therapiefortsetzung weiterverwendet werden.

Dosierung Erwachsene:

„Das empfohlene Dosierungsschema von ULTOMIRIS in den Indikationen PNH und aHUS besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten (siehe: Tabelle 1). Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

ULTOMIRIS benötigt entsprechend in der Erhaltungstherapie bei Erwachsenen 6-7 Infusionen pro Jahr (im Vergleich zu rund 26 Infusionen pro Jahr mit SOLIRIS). Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschliessend wird alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)*	Dosierungs-Intervall
≥ 40 bis < 60	2'400	3'000	Alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100	2'700	3'300	Alle 8 Wochen
≥ 100	3'000	3'600	Alle 8 Wochen

* Die Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Dosierung Kinder und Jugendliche:

Kinder und Jugendliche mit aHUS und einem Körpergewicht ≥ 40 kg werden gemäss den Dosierungs-empfehlungen für Erwachsene behandelt. Die nach dem Körpergewicht bemessenen Dosen und Dosierungsintervalle für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg sind in Tabelle 2 aufgeführt. ULTOMIRIS benötigt entsprechend in der Erhaltungstherapie bei Kindern ≥ 10 bis < 20 kg 13 resp. bei Kindern ≥ 20 kg 6-7 Infusionen pro Jahr (im Vergleich zu rund 26 Infusionen pro Jahr mit SOLIRIS). Hervorzuheben ist die Tatsache, dass SOLIRIS bereits ab einem Körpergewicht von 5 kg zugelassen ist, wohingegen ULTOMIRIS erst ab 10 kg angewendet werden kann.

Tabelle 2: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)*	Dosierungs-Intervall
≥ 10 bis < 20	600	600	Alle 4 Wochen
≥ 20 bis < 30	900	2.100	Alle 8 Wochen
≥ 30 bis < 40	1'200	2.700	Alle 8 Wochen

* Die Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Neu wurde in der Swissmedic Fachinformation ein Abschnitt erfasst zu einer Ergänzungsdosis nach Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) oder intravenösem Immunglobulin (IVIg). Diese Behandlungen senken nachweislich die Ravulizumab-Serumspiegel. Bei Behandlungen wie PE, PP oder IVIg ist eine zusätzliche Dosis Ravulizumab erforderlich (siehe Tabelle 4).

Tabelle 3: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach PP, PE oder IVIg

Körpergewicht (kg)	Zuletzt gegebene Ravulizumab-Dosis (mg)	Ergänzungsdosis (mg) nach jedem PE oder jeder PP	Ergänzungsdosis (mg) nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus
≥ 40 bis < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 bis < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Zeitpunkt der Ergänzungsdosis Ravulizumab		Innerhalb von 4 Stunden nach jedem PE oder jeder PP	Innerhalb von 4 Stunden nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus

Abkürzungen: IVIg = intravenöses Immunglobulin, kg = Kilogramm, PE = Plasmaaustausch, PP =

Plasmapherese

Bei aHUS sollte die Behandlung mit Ravulizumab zur Beseitigung der Manifestationen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) über mindestens 6 Monate durchgeführt werden. Danach muss die Behandlungsdauer für jeden Patienten individuell festgesetzt werden. Bei Patienten, bei denen nach Feststellung durch den behandelnden Arzt (oder gemäss der klinischen Indikation) ein höheres Risiko für ein TMA-Rezidiv besteht, kann eine Langzeitbehandlung erforderlich sein.¹¹

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

¹¹ Fachinformation

EMA Assessment Report; ULTOMIRIS, 30. April 2020 (Updated 26. September 2024)¹²

„2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

Overall and despite the studies limitations, efficacy of ravulizumab has been shown in patients with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) who are complement inhibitor treatment-naïve or have received eculizumab for at least 3 months and have evidence of response to eculizumab. Considering the limited efficacy and safety data in patients below 10 kg body weight, these patients are excluded from the indication.

3.7.1. Importance of favorable and unfavorable effects

Both studies in adults and patients have shown a clinically meaningful complete TMA response with an overall sustained response along the initial period of 26 weeks. Platelet normalization, LDH normalization and renal function improvement were achieved in the majority of patients treated with ravulizumab. Results are supported by the sensitivity analyses carried out. Moreover, efficacy data with a longer follow-up (i.e. up to week 52) suggest that response is maintained over time. [...]

The overall B/R of ULTOMIRIS (ravulizumab) in the treatment of patients with a body weight of 10 kg or above with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) who are complement inhibitor treatment-naïve or have received eculizumab for at least 3 months and have evidence of response to eculizumab is positive.

The efficacy of ravulizumab for the treatment of aHUS appears similar in paediatric and adult patients. The final efficacy analysis for the study on all paediatric patients treated with ravulizumab over a median treatment duration of 130.60 weeks confirmed that ravulizumab treatment responses observed during the Primary Evaluation Period were maintained throughout the duration of the study.”

FDA: NDA/BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation Review: ULTOMIRIS (Ravulizumab-cwvz); Completion Date September 26, 2019¹³:

„The review teams recommend regular approval of ULTOMIRIS (ravulizumab-cwvz) under 21 Code of Federal Regulations (CFR) 601 for the indication of treatment of adult and pediatric patients one month and older with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA). The data submitted by the applicant provides for substantial review of effectiveness. [...]

In summary, the results from studies 311 and 312 in a rare disease are acceptable for Demonstration of effectiveness of this product in patients with aHUS. The ability to conduct formal randomized controlled trials or non-inferiority trials may not be feasible for the aHUS population in the US. The two single-arm trials (Study 311 and Study 312) demonstrated a sustainment of response supported by clinically meaningful secondary endpoints (improvement in renal function and decreased dialysis requirements) and provide sufficient evidence to support conclusion of effectiveness for ULTOMIRIS in adult and pediatric patients with aHUS.”

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWIG: Ravulizumab (atypisches hämolytisch urämisches Syndrom) – Nutzenbewertung gemäss § 35a SGB V; Stand:29.10.2020¹⁴

¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf

¹³ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pediatric/523_761108S1%20ravulizumab-cwvz%20unireview%20prea.pdf

¹⁴ https://www.iqwig.de/download/a20-68_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf

Tabelle 4: Ravulizumab - Wahrscheinlichkeit und Ausmass des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie*	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

GB-A: Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)); 21. Januar 2021¹⁵

„Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmässigen Vergleichstherapie:

Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (a-HUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben

Zweckmässige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE: Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome; 23 June 2021¹⁶:

„Ravulizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) in people weighing 10 kg or more:

- who have not had a complement inhibitor before or
- whose disease has responded to at least 3 months of eculizumab treatment.

It is recommended only if the company provides ravulizumab according to the commercial arrangement.

Current treatment for aHUS is eculizumab infusions every 2 weeks. People would have ravulizumab infusions every 8 weeks. Clinical trial evidence suggests that ravulizumab is effective for treating aHUS. But ravulizumab has not been compared directly with eculizumab. The results of indirect comparisons are uncertain, but it is likely that ravulizumab and eculizumab are equally effective because they work in a similar way. Because people have ravulizumab less often than eculizumab it improves quality of life.

Ravulizumab costs less than eculizumab and the cost-effectiveness estimates are within what NICE normally considers an acceptable use of NHS resources. So, ravulizumab is recommended.”

SMC: Ravulizumab (ULTOMIRIS) is accepted for restricted use within NHS Scotland¹⁷:

„*Indication under review: for the treatment of patients with a body weight of 10kg or above with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) who are complement inhibitor treatment-naïve or have received eculizumab for at least 3 months and have evidence of response to eculizumab.*

SMC restriction: under the advice of the national renal complement therapeutics service

Two single-arm, phase III studies demonstrated the beneficial treatment effect of ravulizumab on complete thrombotic microangiopathy (TMA) response, defined as normalisation of haematological parameters and improvement in renal function.

¹⁵ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-575/2021-01-21_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-557.pdf

¹⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta710/resources/ravulizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-pdf-82611126854341>

¹⁷ <https://scottishmedicines.org.uk/media/5756/ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf>

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS / list price that is equivalent or lower.”

HAS: Commission de la Transparence ; Avis 16 juin 2021 ; ravulizumab ; ULTOMIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion ; Nouvelle indication : syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)¹⁸:

„Amélioration du service médical rendu (ASMR):

Prenant en compte :

- *Le besoin médical partiellement couvert dans une maladie grave engageant le pronostic vital en l'absence de traitement,*
- *L'intérêt potentiel, sur la qualité de vie des patients et le parcours de soins, mais non démontré, de disposer d'un traitement permettant d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines pour les enfants entre 10 et moins de 20 kg, au lieu de toutes les 2 semaines),*
- *La pertinence du critère de jugement principal (critère évaluant la réponse en termes de microangiopathie thrombotique),*

Mais compte tenu:

- *De l'absence de données comparatives directes versus SOLIRIS (eculizumab), autre inhibiteur de la fraction C5 du complément considéré comme le traitement de 1ère intention de référence depuis une dizaine d'années,*
- *Des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,*

La Commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), qui comporte SOLIRIS (eculizumab), chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois. [...]

Recommandations :

La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) en France dont l'objectif sera de décrire :

- *Les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge et le poids, les caractéristiques de la maladie et son diagnostic, en particulier les résultats des analyses génétiques, et les traitements antérieurs,*
- *L'évolution clinique des patients : taux de réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique (MAT), pourcentage de patients évoluant vers l'insuffisance rénale terminale et les données de survie,*
- *La stratégie thérapeutique (critères d'arrêt de traitement ou de poursuite),*
- *L'évolution de la qualité de vie,*

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence. La possibilité de réutiliser le registre mis en place pour l'eculizumab (registre SHUa) devra être investigué. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.”

CADTH: Reimbursement Recommendation; Ravulizumab (ULTOMIRIS); March 2023 Volume 3 Issue 3¹⁹:

„CADTH recommends that ULTOMIRIS be reimbursed by public drug plans for the treatment of adult and pediatric patients at least 1 month of age and older with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA), if certain conditions are met.

¹⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433398/fr/ultomiris-ravulizumab-syndrome-hemolytique-et-uremique-atypique-shua#toc_1_1_4

¹⁹ <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0740%20Ultomiris%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>

ULTOMIRIS should only be covered to treat adults and children (aged 1 month or older) who: have aHUS, evidence of ongoing and progressing TMA (blood clots forming in small blood vessels), and evidence of at least 1 damaged or dysfunctional organ. ULTOMIRIS may be funded for patients who had a kidney transplant, but not for those who have already tried Ravulizumab and it did not work.

ULTOMIRIS should only be reimbursed if it is prescribed by or in consultation with a nephrologist or hematologist. Its cost should not be more than the least expensive complement inhibitor that is reimbursed for the treatment of aHUS.

[...]

It is possible that biosimilars of eculizumab will enter the market in the future and appropriate formulary management strategies for the optimal use of innovator biologics and biosimilars alike will become increasingly important. Although the comparative efficacy or cost-effectiveness of such biosimilars versus ravulizumab is unknown at the time of this review, CDEC considered there to be a risk of ravulizumab not being costeffective versus a biosimilar of eculizumab, should such a product enter the market."

Expertengutachten

Es liegen keine Expertengutachten vor

Medizinischer Bedarf

Die Erstbehandlung eines TMA-Ereignisses erfolgt häufig empirisch, bis TTP und STEC-HUS ausgeschlossen sind. Empirische Ansätze zur unterstützenden Behandlung von aHUS umfassen Plasmatherapie (d. h. Plasma-Austausch [PE]/Plasma-Infusion [PI]), Dialyse bei Nierenversagen und Nierentransplantation. Zugrundeliegende auslösende Faktoren oder koexistierende Erkrankungen können ebenfalls behandelt werden, zusammen mit unterstützenden Massnahmen (d. h. Transfusion, Dialyse), sofern angemessen. Während PE/PI eine wirksame Behandlung für TTP ist und manchmal und vorübergehend die hämatologischen Ergebnisse bei aHUS verbessert, geht sie nicht auf die zugrundeliegende Komplementdysregulation ein und der TMA-Prozess wird wahrscheinlich fortbestehen.

SOLIRIS, ein Komplement-C5-Inhibitor, war die erste für aHUS zugelassene zielgerichtete Therapie und bietet eine wesentliche Verbesserung (97% Reduktion der Progression zu ESRD) gegenüber der supportiven Behandlung. Vor der Einführung von ULTOMIRIS (Ravulizumab) war SOLIRIS der Therapiestandard für die Behandlung von Patienten mit aHUS.

Leitlinien sind sich einig, dass ULTOMIRIS – sofern verfügbar – anstelle von SOLIRIS eingesetzt werden soll. Auf der einen Seite können damit die Infusions-Intervalle massiv verlängert werden, ausserdem ergeben sich durch den Wechsel auf ULTOMIRIS relevante Einsparungen von 13-20% pro Jahr.

Eine Missbrauchsgefahr ist ausgeschlossen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Zweckmässigkeit

Bezüglich Zweckmässigkeit liegen bis auf den Abschnitt der EMA keine neuen Daten oder Beurteilungen vor.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Änderung/Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- mit einer Limitierung:

„Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

Vor Therapiebeginn ist eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach Rücksprache mit dem Vertrauensarzt erforderlich.

ULTOMIRIS wird vergütet zur Behandlung erwachsener Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität.*

Eine hohe Krankheitsaktivität ist definiert als LDH-Wert $\geq 1,5 \times ULN$ (Upper Limit of Normal/oberer Grenzwert) [ULN des LDH Spiegels: 246 U/L] sowie das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden PNH-bedingten Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor Therapiebeginn: Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}$), ein zurückliegendes schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschliesslich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung; oder eine zurückliegende PNH-bedingte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.*

Die klinische Stabilität ist definiert als LDH Wert $\leq 1,5 \times ULN$ [ULN des LDH Spiegels: 246 U/L] sowie kein LDH Wert $> 2 \times ULN$ in den vorangegangenen 6 Monaten und kein unerwünschtes schweres kardiovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen 6 Monaten.

Liegt nach Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität vor, wird ULTOMIRIS nicht vergütet.

Die Patienten müssen vorgängig gegen Meningokokken geimpft werden.

Die Indikationsstellung zur Therapie und die Kontrollen der Patienten dürfen nur durch Fachärzte der Hämatologie/Onkologie in Universitätszentren oder in den Kantonsspitalern Aarau, Bellinzona, Luzern, Chur und St. Gallen erfolgen. Die Verabreichung der ULTOMIRIS -Therapie zwischen diesen Kontrollen kann in einem lokalen Spital erfolgen.

Die Kostengutsprache ist jährlich zu erneuern.

Bei der jährlichen Beantragung der Kostengutsprache ist das therapeutische Ansprechen zu überprüfen. Dies gilt als gegeben, wenn durch die Behandlung eine Reduktion der LDH um mindestens 60 % sowie eine Verbesserung mindestens eines klinischen Parameters im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn eines C5-Inhibitors nachgewiesen werden kann. Patienten mit ungenügendem therapeutischem Ansprechen müssen die Therapie abbrechen.

Das Zentrum erfasst die Anzahl mit ULTOMIRIS in der Indikation PNH behandelnden Patienten und die Therapiedauer. Auf Anfrage der Zulassungsinhaberin schickt das Zentrum die erfassten Daten an marketaccess_art71@alexion.com. Das BAG kann diese Daten auf Anfrage bei der Zulassungsinhaberin einfordern.

Preisberechnung des Vertriebsanteils aufgrund des Fabrikabgabepreises zuzüglich einer Fixmarge von Fr. 40.00 wegen der speziellen Verteilersituation (praktisch kein Zwischenhandel, analog den Blutpräparaten) zuzüglich MWST.

Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit atypischem HämolytischUrämischem Syndrom (aHUS)

ULTOMIRIS wird vergütet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS),

- die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden (Behandlungs-naive Patienten bezüglich Komplementinhibitoren) oder*

- die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten haben und nachweislich auf Eculizumab ansprachen.

Der klinische Nachweis des Ansprechens auf Eculizumab wird wie folgt definiert: stabile TMA Parameter, einschliesslich Laktatdehydrogenase (LDH) $< 1.5 \times \text{ULN}$, Thrombozytenzahl $\geq 150.000/\mu\text{L}$ und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $> 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$.

Liegt nach Vorbehandlung mit Eculizumab kein Ansprechen vor, wird ULTOMIRIS nicht vergütet.

Alle Patienten müssen gemäss der Swissmedic Fachinformation mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab eine Meningokokkenimpfung bzw. über mindestens zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ravulizumab Antibiotika erhalten.

Vor Therapiebeginn ist eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach Rücksprache mit dem Vertrauensarzt erforderlich. Die Kostengutsprache ist erstmalig nach 6 Monaten und danach jährlich zu erneuern.

Folgende Befunde charakterisieren das aHUS und müssen im Kostengutsprachegesuch dokumentiert werden:

Klassische Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Nierenversagen, charakterisiert durch alle folgenden Faktoren:

- I. Thrombozytenverbrauch (definiert als Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/\text{l}$ oder Senkung der Thrombozytenzahl um $> 25\%$ im Vergleich zum Vorbefund) UND
- II. Hämolysen (erhöhtes LDH und/oder Nachweis von Schistozyten und/oder Veränderung der Haptoglobin-Konzentration oder der Hämoglobinkonzentration) UND
- III. Angabe des Stadiums der Niereninsuffizienz (Angabe der Einteilung nach Verlauf (Akutes Nierenversagen, ICD-10 Code N17 resp. chronisches Nierenversagen, ICD-10-Code N18) und die Angabe des Stadiums gemäss der glomerulären Filtrationsrate (N18.1 – N18.4))

UND

aHUS-Diagnose bestätigt durch:

- I. Disintegrin und Metalloproteinase mit einem Thrombospondin-Typ 1-Motiv, Member 13 (AD-AMTS13)-Aktivitätslevel $> 5\%$,

UND

- II. Negativ für Shiga-Toxin bildende *E. coli* (STEC) (bei Verdacht auf enterohämorrhagische *E. coli*),

UND

Ausschluss sekundärer Ursachen für eine thrombotische Mikroangiopathie – Arzneimittel, Infektion (HIV, *Streptococcus pneumoniae*), Transplantation (Knochenmark, Leber, Lunge, Herz), Cobalamin-Mangel, Lupus erythematoses, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Sklerodermie, AD-AMTS13 Antikörper oder Mangel,

UND

Einer oder mehrere der folgenden Organschäden oder Funktionsstörungen, die im Zusammenhang mit der TMA stehen:

- I. Neurologische Komplikation
- II. Gastrointestinale Komplikation
- III. Kardiovaskuläre Komplikation
- IV. Pulmonale Komplikation

V. Weitere Komplikationen (okulare, kutane usw.)

VI. Status nach Nierentransplantation in Folge eines nachgewiesenen aHUS

Im Falle einer Wiedererwägung der Kostenübernahme nach einer ablehnenden Empfehlung durch den Vertrauensarzt bzw. der Vertrauensärztin zieht dieser bzw. diese einen Experten bzw. eine Expertin des Nationalen Expertenbeirates bei. Handelt es sich beim Antrag um eine Kostengutsprache für ein Kind, muss ein Facharzt für Pädiatrie beigezogen werden.

Der Expertenbeirat besteht aus Fachärzten mit ausgewiesener Erfahrung in der Behandlung von aHUS aus den Universitätsspitalern und den Kantonsspitalern St.Gallen, Luzern, Aarau, Chur, Frauenfeld und Bellinzona.

Mindestens 4 der 11 Referenzzentren müssen die Indikationsstellung bestätigen. Handelt es sich beim Antrag um eine Kostengutsprache für ein Kind, muss die Indikationsstellung durch mindestens 1 Facharzt für Pädiatrie erfolgen.

Therapiefortsetzung

Als Bestätigung des therapeutischen Nutzens der Behandlung mit Ravulizumab sollen bei den Folge-Kostengutsprachegegenden (6 Monate nach Therapiebeginn, danach jährlich) folgende Ergebnisse dokumentiert werden:

a) Signifikante Hemmung der komplementvermittelten TMA:

I. Anstieg bzw. Normalisierung der Thrombozytenzahl

II. Anstieg bzw. Normalisierung der Hämoglobin- oder Haptoglobinwerte sowie

Abnahme/Normalisierung des LDH-Wertes als Hinweis, kein Nachweis von Schistozyten (keine aktive mikroangiopathische Hämolyse)

III. Nachweis der vollständigen Hemmung der terminalen Komplementaktivität

b) Keine Plasmatherapie notwendig während der Behandlung mit Ravulizumab

c) Erhalt oder Verbesserung der Organfunktionen. Keine neuen, im Zusammenhang mit der TMA stehenden Organkomplikationen.

Im Falle einer Wiedererwägung der ablehnenden Empfehlung der Therapiefortsetzung durch den Vertrauensarzt bzw. der Vertrauensärztin zieht dieser bzw. diese einen Experten bzw. eine Expertin des Nationalen Expertenbeirates bei.

Wird die Therapie abgebrochen, muss über mindestens drei Monate eine Nachbeobachtung des Patienten stattfinden, um die Sicherheit, einschliesslich von Anzeichen einer TMA (LDH, Serumkreatinin-Spiegel, Thrombozytenzahl und Symptome von Organschäden, z. B. einer Nierenerkrankung, Dyspnoe und Angina pectoris) zu überwachen.

Die Indikationsstellung zur Behandlung und die Kontrollen der Patienten darf nur durch Fachärzte in Universitätszentren oder in den Kantonsspitalern Aarau, Chur, Bellinzona, Luzern, St. Gallen und Frauenfeld erfolgen. Zwischen diesen Kontrollen kann die Behandlung mit Ravulizumab auch in einem Spital vor Ort erfolgen.

Das Zentrum erfasst die Anzahl mit ULTOMIRIS in der Indikation aHUS behandelnden Patienten und die Therapiedauer. Auf Anfrage der Zulassungsinhaberin schickt das Zentrum die erfassten Daten an marketaccess_art71@alexion.com. Das BAG kann diese Daten auf Anfrage bei der Zulassungsinhaberin einfordern.

Preisberechnung des Vertriebsanteils aufgrund des Fabrikabgabepreises zuzüglich einer Fixmarge von Fr. 40.00 wegen der speziellen Verteilersituation (praktisch kein Zwischenhandel, analog den Blutpräparaten) zuzüglich MWST.“,

- mit folgenden Auflagen

- Erneute Überprüfung der Wirtschaftlichkeit von ULTOMIRIS 24 Monate nach SL-Aufnahme anhand des APV und TQV jedoch maximal zum Preisniveau von SOLIRIS in der Indikation aHUS. Hierzu sind dem BAG Formulare Anhang 4, sowie die entsprechenden Länderbestätigungen bis spätestens zum Montag, 1. Juni 2027 einzureichen. Liegt das Resultat aus APV und TQV bzw.

das Preisniveau von SOLIRIS in der Indikation aHUS unter dem festgelegten Preis, wird eine Preissenkung verfügt.

- Bei der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre gilt es zu prüfen, inwiefern ULTOMIRIS nach Patentablauf von SOLIRIS und Markteintritt von Biosimilars die Kosten beeinflussen wird. Das BAG sieht allenfalls vor, bei Bedarf Massnahmen festzulegen, damit die Kostenreduktion durch Biosimilars gewährleistet bleibt.
- Die Zulassungsinhaberin ist verpflichtet die Daten für ULTOMIRIS in der Indikation aHUS des bisherigen Registers Swiss Soliris/ULTOMIRIS aHUS Reimbursement Registry (SSUaRR) zu archivieren und diese bei Etablierung eines akademischen internationalen aHUS-Registers in diesen zu überführen. Sobald die Übertragung vollendet ist, muss diese dem BAG bestätigt werden.
- Die Zulassungsinhaberin hat auf Anfrage, im Rahmen der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre, dem BAG die Anzahl Patienten, sowie deren Therapiedauer mit ULTOMIRIS in der Indikation aHUS zu melden.