



## (21024) ULTOMIRIS, Alexion Pharma GmbH

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

ULTOMIRIS wurde von Swissmedic per 22. Januar 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

*„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»).“*

#### 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 Membranangriffskomplexes [MAC oder 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.“<sup>1</sup>*

##### Krankheitsbild

*„Obwohl zur klassischen Manifestation der PNH der dunkelbraune (Morgen-)Urin gehört, so geben dieses typische klinische Zeichen nur ca. 26% der PNH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an. Viele PNH-Patienten haben keine klinisch augenscheinliche Hämoglobinurie oder allenfalls intermittierende Episoden, die keine Beziehung zum Tag/Nacht-Rhythmus aufweisen. Es besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen auftretender Hämoglobinurie und der Grösse des PNH-Klons, d. h. des Anteils der GPI-defizienten Zellen im peripheren Blut. Als klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie stehen Schwäche, Fatigue und Belastungsdyspnoe im klinischen Vordergrund. Hierbei ist das Ausmass der Fatigue nicht streng linear mit dem Ausmass der Anämie, dafür aber mit dem Ausmass der Hämolyse sowie der Grösse des PNH-Klons korreliert.“<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Fachinformation

<sup>2</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlige-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>

„Die PNH kommt durch eine genetische Veränderung (Mutation) blutbildender Stammzellen im Knochenmark zustande. Diese Veränderung ist nicht von Geburt an vorhanden, sondern entsteht erst im Laufe des Lebens (somatische Genmutation) und kann nicht an die Nachkommen vererbt werden. Es können gesunde und kranke Zellen gleichzeitig nebeneinander vorliegen (Mosaik).

Diese Genmutation liegt typischerweise in einem speziellen Abschnitt des Erbguts, dem PIG-A-Gen, und betrifft eine oder mehrere blutbildende Stammzellen des Knochenmarks. Das Gen erzeugt einen Biokatalysator (Enzym), der normalerweise für die Produktion eines speziellen Ankersystems, dem Glykosylphosphatidylinositol-Anker (GPI-Anker), benötigt wird. Dieser befindet sich an der Zellmembran und dient der Befestigung zahlreicher Proteine auf der Zellmembran, die u.a. der Regulation des Immunsystems dienen. Auf diese Weise schützen sie die Zellen z.B. vor einem Angriff durch einen bestimmten Teil des Immunsystems, dem sogenannten Komplementsystem, indem sie die Zellen als nicht-fremd markieren.

Zwei dieser Proteine spielen dabei eine besonders wichtige Rolle:

-Complement Decay Accelerating Factor (DAF, CD55)

-Protectin (MAC-IP: Membrane Attack Complex Inhibitory Protein, MIRL: Membrane Inhibitor of Reactive Lysis, CD59)

Eine Verminderung oder das komplette Fehlen der GPI-verankerten Proteine auf der Zellmembran der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten macht diese Zellen anfälliger für die Zerstörung durch das Komplementsystem. Dabei kommt es zu einem Platzen der Erythrozyten in den Blutgefäßen (intravasale Hämolyse) und zu einer Aktivierung der Blutplättchen, was zu Thrombosen führen kann.

Die durch das Komplementsystem verursachte intravaskuläre Hämolyse, welche die eigentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei PNH-Patienten ist, führt zu erhöhten LDH-Werten (**Laktatdehydrogenase**). LDH ist, ein Enzym, das in vielen Körperzellen vorkommt, einschliesslich der roten Blutkörperchen. Es wird häufig als Marker für Zellschäden oder Gewebezzerstörung verwendet. Erhöhte LDH-Werte sind ein Leitsymptom der Krankheit. LDH-Werte über dem 1.5-fachen der oberen Normgrenze (ULN) erhöhen das lebensbedrohliche Thromboserisiko erheblich und stehen in engem Zusammenhang mit der frühen Sterblichkeit von PNH-Patienten.

Zusätzlich wird beim Zerfall der roten Blutkörperchen Hämoglobin freigesetzt. Bei einem sehr hohen Anfall an freiem Hämoglobin kann dies über die Niere ausgeschieden werden und führt zu einem dunklen, rotbraunen oder sogar schwarzen Urin (Hämoglobinurie). Über verschiedene Zwischenschritte führt das freie Hämoglobin zu einer verringerten Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO). Eine der gefährlichsten Folgen des Mangels an Stickstoffmonoxid ist die Ausbildung von Blutgerinnseln (Thrombosen). U.a. werden die Blutplättchen durch den NO-Mangel aktiviert und verursachen so auf unnatürliche Weise Gerinnsel. Sie können in den verschiedensten Stellen des Körpers, z.B. in der Leber oder dem Gehirn, sowohl in blutversorgenden (Arterien) als auch in den blutzurückführenden Gefäßen (Venen) auftreten.

Die Symptome und Beschwerden der PNH können dauernd vorliegen. Zusätzlich kann es bei einer Aktivierung des Komplementsystems durch Infekte, Schwangerschaft oder Stress zu einer weiteren Verstärkung der Symptome bis hin zum stark gesteigerten Zerfall der roten Blutkörperchen (hämolytische Krise) kommen. Dieser Zustand kann unbehandelt lebensbedrohlich sein. Blutgerinnsel können die kleinen Nierengefäße verstopfen, was zum akuten Nierenversagen führen kann, und das Risiko für Thrombosen während dieser hämolytischer Krisen ist erhöht. In diesen Phasen werden häufig Blutkonserven (Erythrozytenkonzentrate, EKs) benötigt.”<sup>3</sup>

### Standard of Care

„Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen PatientInnen wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Der alleinige Nachweis eines PNH-Klons ergibt noch keine Indikation zur Einleitung einer Komplement-Inhibition. Häufig finden sich

---

<sup>3</sup> <https://aa-pnh.org/erkrankungen/pnh/>

kleine PNH-Klone, wie bei Pat. mit Knochenmarkversagen bzw. aplastischer Anämie dargestellt. Relevant für den Beginn einer Komplementinhibition ist die klinisch relevante Hämolyse, die sich typischerweise bei ausgedehnteren PNH-Klongrößen findet. Dabei ist zu betonen, dass eine relevante Hämolyse nicht an einem fixen Parameter festzumachen ist, sondern das gesamte Bild aus klinischen und Laborparametern berücksichtigt werden sollte.

Eine zielgerichtete Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab und Crovalimab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9.

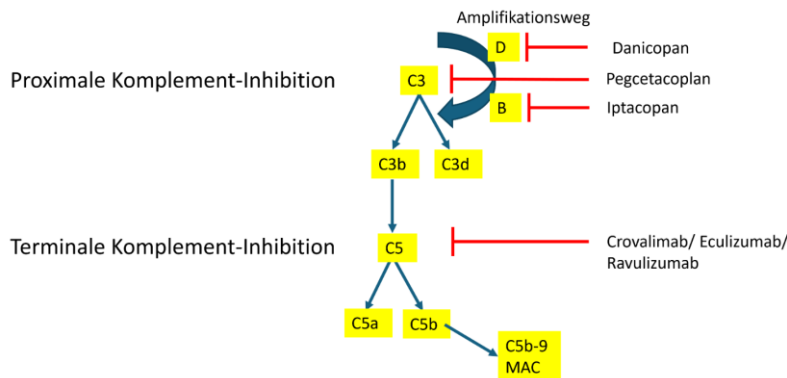


Abbildung 1: Angriffspunkte der aktuell zugelassenen und verfügbaren Komplement-Inhibitoren in Deutschland

Die Anti-C5-Antikörper Eculizumab, Ravulizumab und Crovalimab können aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse der PNH beeinflussen. Die extravasale Hämolyse entsteht erst unter Therapie mit C5-Inhibitoren und bleibt demnach unbeeinflusst und bestimmt neben anderen Faktoren (Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens, CR1-Polymorphismus etc.) das klinische Ansprechen unter diesen Therapien. Die Beurteilung des Ansprechens unter C5-Komplementinhibition kann beurteilt werden anhand des Transfusionsbedarfs, des LDH-, des Hämoglobin-Wertes sowie der Retikulozytenzahl (Absolutwert).

Nach Einführung der terminalen Komplement-Inhibition zur Behandlung der symptomatischen hämolytischen PNH konnte eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Pat. erreicht werden. Ein wesentlicher Grund für diese Verbesserung ist der günstige Effekt auf die abnorme Thrombophilie, die sich bei vielen Pat. auch Lebens-terminierend auswirkt. Unter effektiver terminaler Komplement-Inhibition kommt es bei den Pat. zu einer Verlagerung der Hämolyse von intravasal nach extravasal. Eine signifikante extravasale Hämolyse (EVH) führt bei etwa einem Drittel der Pat. zu ausgeprägten Symptomen wie persistierende Anämie bis hin zur persistierenden Transfusionspflichtigkeit, Retikulozytose und einer offensichtlich damit verbundenen signifikanten Einschränkung des Allgemeinzustandes mit ausgeprägter Fatigue. Diese extravasale Hämolyse kann bei einem Teil der Pat. klinisch relevant werden und eine Umstellung (oder Hinzunahme) auf einen (eines) proximalen Komplementinhibitors erforderlich machen.

Der einzige potentiell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation. Eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie.”<sup>4</sup>

## Schweiz

Bei symptomatischen Patienten/-Innen werden die Anti-C5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab eingesetzt und vergütet. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab (SOLIRIS), welches von der gleichen Zulassungsinhaberin vertrieben wird. Ravulizumab hat eine längere Halbwertszeit als Eculizumab und muss daher weniger oft verabreicht werden (Erhaltungstherapie Ravulizumab alle 8 Wochen versus Eculizumab alle 2 Wochen). In der Schweiz wird

<sup>4</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlige-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>

Eculizumab (SOLIRIS) zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit PNH seit 2012 vergütet. Ravulizumab (ULTOMIRIS) wird bei Erwachsenen seit 2020 vergütet.

Mit Pegcetacoplan (ASPAVELI, intravenös) ist seit dem 01. Juni 2023 ein Wirkstoff in der SL aufgeführt, welcher den Faktor C3 inhibiert und somit andere Komponenten der Komplementkaskade hemmt. Es können sowohl die intravaskuläre als auch die extravaskuläre Hämolyse kontrolliert werden. Es ist laut Swissmedic seit 2024 indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), welche eine hämolytische Anämie aufweisen. ASPAVELI wird laut Limitierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die unzureichend auf eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor angesprochen haben, vergütet.

Per 1.04.2025 ist Iptacopan (FABHALTA), welcher den Faktor B inhibiert, in der SL gelistet. Es ist ein oraler, proximale Komplementinhibitor und wird gemäss Swissmedic Wortlaut, bei Patienten eingesetzt, welche unter einer 6-monatigen stabilen C5-Inhibitoren Therapie unzureichend Ansprechen (Zweitlinientherapie), dies analog der aktuellen Limitierung von ASPAVELI.

Per 30. April 2024 wurde von Swissmedic Danicopan (VOYDEYA, oral), welches den Faktor D inhibiert, zugelassen. VOYDEYA wird angewendet als „Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung bei klinisch relevanter extravaskulärer Hämolyse (EVH, definiert entsprechend aktuell gültiger klinischer Leitlinien) nach mindestens 6-monatiger Monotherapie mit einem C5-Inhibitor bei erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie.“ VOYDEYA ist nicht auf der SL gelistet.

Crovalimab (PIASKY), ein C5-Inhibitor, wurde per 13.02.2025 von Swissmedic für folgende Indikation zugelassen: PIASKY ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.

Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Komplement-5-Inhibitor klinisch stabil sind.

Die C5-Inhibitoren Eculizumab Biosimiliar (BEKEMV und EPYSQLI) wurden noch nicht von Swissmedic zugelassen.

### Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei Patienten mit PNH wurden in zwei offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten 26-wöchigen Phase-III-Studien untersucht. In beiden Studien wurde die Nicht-Unterlegenheit versus Eculizumab ermittelt:

- **Studie 1** (301) mit erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren.
- **Studie 2** (302) mit Patienten mit PNH, die klinisch stabil waren, nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren.

In beiden Studien konnten alle Patientinnen und Patienten nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase von 26 Wochen an einer Extensionsphase teilnehmen. In dieser erhielten alle Patientinnen und Patienten Ravulizumab. Die Ergebnisse aus den jeweiligen offenen Extensionsphasen bis zu 52 Wochen, in denen kein Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab gegeben ist, wurden dem BAG im Rahmen des Gesuches der 3. EAK 2023 eingereicht. Zusätzlich wurden dem BAG neue Daten bis zu 6 Jahre aus den beiden Extensionsstudien (Studie1&2) eingereicht und eine weitere Post-hoc Analyse zu Studie 1.

Ausserdem wurden Daten von bis zu 12 Jahren aus dem Schweizer Register für SOLIRIS und ULTOMIRIS eingereicht.

Mit **Studie 3** wurde zudem eine post-hoc Analyse eingereicht, in der Ursachen und klinische Parameter im Zusammenhang mit dem Auftreten von BTH untersucht wurden.

**Studie 1 – Lee, Jong Wook, et al. "Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study." Blood 133.6 (2019): 530-539.**

**Design**

Die Studie 1 mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten PNH-Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische (123 Zentren in 25 Ländern), offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab versus Eculizumab untersuchte.

**Studienpopulation**

Die Studie 1 wurde mit 246 PNH-Patienten durchgeführt (Ravulizumab: n = 125 oder Eculizumab: n = 121), die vor Studieneintritt nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren.

Zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe bestanden keine nennenswerten Unterschiede bei den demografischen bzw. bei Studienbeginn vorliegenden Merkmalen. Die 12-monatige Transfusionshistorie war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich. Mehr als 80% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt eine Transfusion erhalten. Die Mehrheit der Studienpopulation war zu Studienbeginn stark hämolytisch; 86.2% der eingeschlossenen Patienten wiesen im Zusammenhang mit PNH einen erhöhten LDH-Wert  $\geq 3 \times \text{ULN}$  auf, was ein direktes Mass für die intravaskuläre Hämolyse darstellt.

**Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien:

Geeignete Patienten für diese Studie mussten  $\geq 18$  Jahre alt sein, eine hohe Krankheitsaktivität, definiert als LDH (Lactat-Dehydrogenase)-Wert  $\geq 1.5 \times \text{ULN}$  (Upper Limit of Normal/oberer Grenzwert) beim Screening sowie das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden PNH-bedingten Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening aufweisen: 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.

Ausschlusskriterien:

Hauptausschlusskriterien waren die folgenden: aktuelle oder vorgängige Behandlung mit einem Komplementinhibitor, Gewicht  $< 40 \text{ kg}$ , Historie einer Knochenmarktransplantation, Historie einer Meningokokken- oder einer ungeklärten, wiederkehrenden Infektion, Blutplättchen Anzahl von  $< 30 \times 10^9/\text{L}$ ; oder absolute Neutrophilenzahl von  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  beim Screening.

**Intervention**

Ravulizumab wurde gemäss dem empfohlenen Dosierungsschema (Tag 1 gewichtsabhängige Initialdosis, gefolgt von gewichtsabhängigen Erhaltungsdosen am Tag 15 und danach alle 8 Wochen) angewendet, während Eculizumab gemäss dem zugelassenen Dosierungsschema von Eculizumab 600 mg wöchentlich in den ersten 4 Wochen und 900 mg alle 2 Wochen verabreicht wurde. Die Patienten wurden vor bzw. zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab gegen Meningokokkeninfektion geimpft oder erhielten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit entsprechenden Antibiotika.

**Primärer Endpunkt**

Bei beiden koprimären Endpunkten, Vermeidung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemäss den im Prüfplan spezifizierten Richtlinien und LDH-Normalisierung (LDH-Werte  $\leq 1 \times \text{ULN}$ ; der ULN für LDH ist  $246 \text{ E/L}$ ) von Tag 29 bis Tag 183, war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (s. Abbildung 1). 92 von 125 Patienten (73.6%), die Ravulizumab erhielten, und 80 von 121 Patienten (66.1%), die Eculizumab erhielten, vermieden Transfusionen mit einem Unterschied zwischen den Gruppen von 6.8% (95% KI, -4.7, 18.1; Pinf  $< 0.0001$ ). Der untere Grenzwert des 95% KI

war höher als die protokollspezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -20%. Die angepasste Prävalenz der LDH-Normalisierung betrug 53.6% für die Ravulizumab-Gruppe und 49.4% für die Eculizumab-Gruppe. Die angepasste Odds Ratio für den Vergleich zwischen Ravulizumab und Eculizumab betrug 1.19 (95% KI, 0.80, 1.77; Pinf <0.0001). Der untere Grenzwert des 95% KI war höher als die protokollspezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0.39.

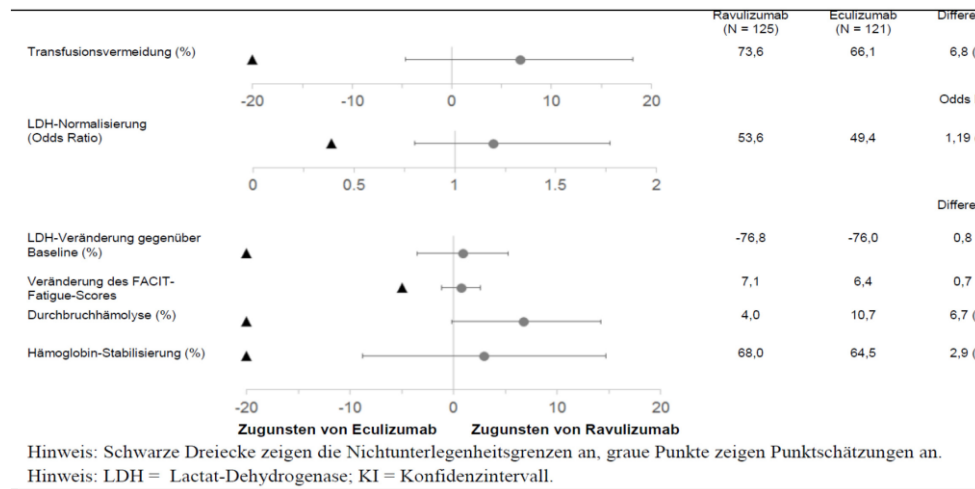


Abbildung 2: Analyse der koprimären und sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten)

## Sekundäre Endpunkte

Die wichtigen sekundären Endpunkte umfassten die prozentuale Veränderung der LDH-Werte von der Baseline bis Tag 183, die Veränderung der Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy2), den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse (definiert als  $\geq 1$  neues oder verschlechterndes Anzeichen oder Symptom der intravaskulären Hämolyse; in Gegenwart von LDH  $\geq 2 \times$  ULN nach vorheriger Reduktion der LDH auf  $< 1.5 \times$  ULN unter Behandlung) und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel (Vermeidung einer Senkung von  $\geq 2$  g/dL des Hämoglobinspiegels von Baseline ohne Transfusion). Bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (s. Abbildung 1).

Da für alle vier sekundären Schlüssel-Endpunkte Nichtunterlegenheit erreicht wurde, wurde ein hierarchischer Überlegenheitstest (2-seitiger 0.05 Test) für die Durchbruchhämolyse durchgeführt, mit einem Resultat von  $P < 0.06$ . Von den 5 Durchbruchhämolyse-Ereignissen in der Ravulizumab-Gruppe waren 4 mit Infektionen assoziiert. Die Ursache des verbleibenden Ereignisses war unbestimmt (d.h. nicht in Zusammenhang stehend mit einer bekannten komplementverstärkenden Erkrankung / Infektion oder einer inadäquaten pharmakodynamischen Reaktion). Keines dieser Ereignisse stand in Zusammenhang mit einer unzureichenden Hemmung des terminalen Komplements (C5-Wert  $\geq 0.5$  µg/ml). Von den 15 Durchbruchhämolyse-Ereignissen in der Eculizumab-Gruppe waren 7 mit einer unzureichenden Hemmung des terminalen Komplements assoziiert, 4 waren mit Infektionen assoziiert und 4 hatten keine bestimmte Ursache.

**2023 neu verfügbare Langzeitdaten zur Studie 1 - Schrezenmeier, Hubert, et al. "One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study." Therapeutic Advances in Hematology 11 (2020): 2040620720966137.**

## Design

Patienten, denen Ravulizumab alle 8 Wochen (q8w) oder Eculizumab alle 2 Wochen während der randomisierten primären Evaluierungsphase (26 Wochen) zugewiesen wurden, erhielten während der ebenfalls 26-wöchigen Verlängerung alle Ravulizumab q8w. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt des Data Cut-off (4. September 2018) wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.

## Ergebnisse

Insgesamt 124 Patienten setzten die Behandlung mit Ravulizumab fort (R-R), 119 Patienten wechselten von Eculizumab zu Ravulizumab (E-R).

Die neu verfügbaren offenen Langzeitdaten mit ULTOMIRIS (Ravulizumab) über 52 Wochen bei erwachsenen Komplementinhibitor-naiven Patienten, zeigen (siehe auch Tabelle 1):

- Während der Verlängerung erreichten 43.5% bzw. 40.3% der Patienten in den R-R- bzw. E-R-Armen eine LDH-Normalisierung;
- 76.6% und 67.2% vermieden eine Transfusion.
- Der Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse nahm im E-R-Arm ab. Während der Behandlung mit Ravulizumab wurden keine Ereignisse in Verbindung gebracht mit Werten von freiem C5 im Serum von  $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ .
- Insgesamt erreichten 73.4% bzw. 65.5% der Patienten in den Armen R-R und E-R eine Stabilisierung des Hämoglobins.
- Vergleichbare Anteile von Patienten erreichten eine  $\geq 3$ -Punkte-Verbesserung beim FACIT-Fatigue-Wert in Woche 52 (R-R 64.5%; E-R 57.1%).
- Die Nebenwirkungen waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen vergleichbar und nahmen tendenziell mit längerer Therapiedauer ab.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte und UAW in der primären Bewertung und der offenen Extensionsphase [Aus: Ther Adv Hematol 2020, Vol. 11: 1–14].

| Patients, n (%)                              | Ravulizumab–ravulizumab                        |  | Eculizumab–ravulizumab                         |  |
|--|--|--|--|--|
|  | Primary evaluation period* weeks 1–26<br>n=125 | Extension period† weeks 27–52<br>n=124 | Primary evaluation period* weeks 1–26<br>n=121 | Extension period† weeks 27–52<br>n=119 |
| LDH normalization                            | 61 (48.8)                                      | 54 (43.5)                              | 54 (44.6)                                      | 48 (40.3)                              |
| Transfusion avoidance                        | 92 (73.6)                                      | 95 (76.6)                              | 80 (66.1)                                      | 80 (67.2)                              |
| BTH  | 5 (4.0)  | 4 (3.2)                                | 13 (10.7)                                      | 2 (1.6)                                |
| Stabilized hemoglobin                        | 85 (68.0)                                      | 91 (73.4)                              | 78 (64.5)                                      | 78 (65.5)                              |
| $\geq 3$ -point improvement in FACIT-Fatigue | 77 (61.6)                                      | 80 (64.5)                              | 71 (58.7)                                      | 68 (57.1)                              |

\*Full analysis set (all patients who received  $\geq 1$  dose of study drug and had  $\geq 1$  efficacy assessment after the first infusion).  
†Extension set (all patients who entered the extension period).  
BTH, breakthrough hemolysis; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH, lactate dehydrogenase.

| Patients, n (%)                                   | Ravulizumab–ravulizumab                       |                                       | Eculizumab–ravulizumab                        |                                       |
|---|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
|   | Primary evaluation period weeks 1–26<br>n=125 | Extension period weeks 27–52<br>n=124 | Primary evaluation period weeks 1–26<br>n=121 | Extension period weeks 27–52<br>n=119 |
| Any TEAE  | 110 (88.0)                                    | 79 (63.7)                             | 105 (86.8)                                    | 89 (74.8)                             |
| TEAE considered as a major adverse vascular event | 2 (1.6)                                       | 0 (0)                                 | 1 (0.8)                                       | 1 (0.8)                               |
| TEAE leading to study drug discontinuation        | 0 (0)   | 0 (0)                                 | 1 (0.8)                                       | 1 (0.8)                               |
| Any SAE   | 11 (8.8)                                      | 9 (7.3)                               | 9 (7.4)                                       | 7 (5.9)                               |
| SAE leading to study drug discontinuation         | 0 (0)   | 0 (0)                                 | 1 (0.8)                                       | 1 (0.8)                               |
| Death   | 0 (0)   | 0 (0)                                 | 1 (0.8)*                                      | 0 (0)                                 |

\*Safety set (all patients who received  $\geq 1$  dose of study drug).  
†Patient withdrew from the study during the extension period because of an adverse event of lung adenocarcinoma with onset during the primary evaluation period assessed by the investigator as unrelated to study medication and died 35 days after study withdrawal.  
SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

## Zusammenfassung

Bei erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren, zeigte Ravulizumab über 52 Wochen der Behandlung ein dauerhaftes Ansprechen in Bezug auf das Erreichen einer LDH-Normalisierung und Vermeidung von Transfusionen. Patienten, die nach 26 Wochen von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden, zeigten vergleichbare Ergebnisse.

**2023 Post-Hoc Analyse von Studie 1– Schrezenmeier Hubert (2023), Predictors for improvement in patient-reported outcomes: post hoc analysis of a phase 3 randomized, open-label study of eculizumab and ravulizumab in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, s00277-023-05483-0**



## Design

Diese Post-hoc-Analyse basierte auf den klinischen Endpunkten und patientenberichteten Ergebnissen (PROs), die während des 26-wöchigen randomisierten Studienzeitraums der Studie 1 erfasst wurde. Ziel dieser Studie war es, die zentralen klinischen Einflussfaktoren für Verbesserungen der Lebensqualität und Fatigue bei Patienten mit einer Behandlung gegen PNH zu identifizieren.

## Zusammenfassung

In der Studie 1 zeigte die C5-Inhibition mit Eculizumab oder Ravulizumab signifikante Verbesserungen in zentralen klinischen Parametern, die mit PNH assoziiert sind. Dabei erreichten 219 Patienten (90,5 %) am Tag 183 einen LDH-Wert von  $< 1,5 \times \text{ULN}$ . Die beobachtete Verbesserung der LDH-Werte ging mit einer Verbesserung der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher, gemessen anhand des FACIT-F sowie des EORTC QLQ-C30 GH scores.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts hatte in der vorliegenden Analyse keinen eigenständigen Einfluss auf die FACIT-F- oder EORTC QLQ-C30 GH-Werte. Eine rasche Verbesserung der patientenberichteten Ergebnisse (PROs) wurde jedoch bereits in den ersten 28 Behandlungstagen mit C5-Inhibitoren beobachtet – trotz nicht signifikanter Anstiege des Hämoglobinspiegels.

Allerdings stellten die kombinierten Effekte eines verbesserten Hämoglobinwerts mit einer Reduktion der Bluttransfusionen sowie eines verbesserten Hämoglobinwerts mit einer Reduktion des LDH-Werts auf  $< 1,5 \times \text{ULN}$  signifikante Prädiktoren für Verbesserungen in den EORTC QLQ-C30 GH- bzw. FACIT-F-Scores dar.

Laut Post-hoc Analyse deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass der LDH-Wert, als stellvertretender Parameter für intravaskuläre Hämolyse, ein entscheidender Faktor für Fatigue und Lebensqualitäts-Verbesserungen bei Patienten mit PNH ist.

**Kulasekararaj, Austin G., et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study." Blood 133.6 (2019): 540-549.**

## Design

Die Studie 2 war eine 26-wöchige, multizentrische (49 Zentren in 11 Ländern), offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie, die mit PNH-Patienten, die klinisch stabil waren ( $\text{LDH} \leq 1.5 \times \text{ULN}$ ), nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren, durchgeführt wurde. Es wurde die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab versus Eculizumab untersucht.

## Studienpopulation

Die Studie 2 wurde mit 195 PNH-Patienten durchgeführt (Switch auf Ravulizumab:  $n = 97$  oder Weiterführung der Behandlung mit Eculizumab:  $n = 98$ ).

Die Krankengeschichte in Bezug auf PNH war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich. Die 12-monatige Transfusionshistorie war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich, und mehr als 87% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt keine Transfusion erhalten. Die mittlere Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klongröße betrug 60.05%, die mittlere Gesamt-PNH-Granulozyten-Klongröße betrug 83.30% und die mittlere Gesamt-PNH-Monozyten-Klongröße betrug 85.86%.

## Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Geeignete Patienten für diese Studie mussten  $\geq 18$  Jahre alt sein,  $\geq 6$  Monate Behandlung mit Eculizumab mit klinischer Stabilität vor Studieneintritt und einen LDH-Wert  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  beim Screening aufweisen (der ULN für LDH ist 246 E/L).

Ausschlusskriterien:

Hauptausschlusskriterien waren die folgenden: Gewicht  $< 40$  kg, LDH-Wert  $> 2 \times \text{ULN}$  in den vorangegangenen 6 Monaten, schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen 6 Monaten, Historie einer Knochenmarktransplantation, Historie einer Meningokokken- Infektion, Blutplättchen Anzahl von  $30 \times 10^9/\text{L}$ ; oder absolute Neutrophilenzahl von  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  beim Screening.



## Intervention

Ravulizumab wurde gemäss dem empfohlenen Dosierungsschema (Tag 1 gewichtsabhängige Initialdosis, gefolgt von gewichtsabhängigen Erhaltungsdosen am Tag 15 und danach alle 8 Wochen) angewendet, während Eculizumab gemäss dem zugelassenen Dosierungsschema von Eculizumab 900 mg alle 2 Wochen weiterverabreicht wurde.

## Primärer Endpunkt

In Hinblick auf den primären Endpunkt, Hämolyse, gemessen an der prozentualen Veränderung der LDH-Konzentration von Baseline bis Tag 183 war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (s. Abbildung 2). Die mittlere prozentuale Veränderung der kleinsten Quadrate (SD) der LDH von Baseline bis Tag 183 zeigte einen Rückgang von 0.82% bei Patienten der Ravulizumab-Gruppe und einen Anstieg von 8.39% bei Patienten der Eculizumab-Gruppe, mit einer Behandlungsdifferenz (Ravulizumab vs. Eculizumab) von 9.21% (95% KI, -0.42% bis 18.84%). Der untere Grenzwert der 95% KI für den Unterschied war -0.42%, was die protokollspezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -15% übertraf. Dies deutet darauf hin, dass Ravulizumab nicht unterlegen ist verglichen mit Eculizumab mit  $P_{inf} < 0.0006$ .

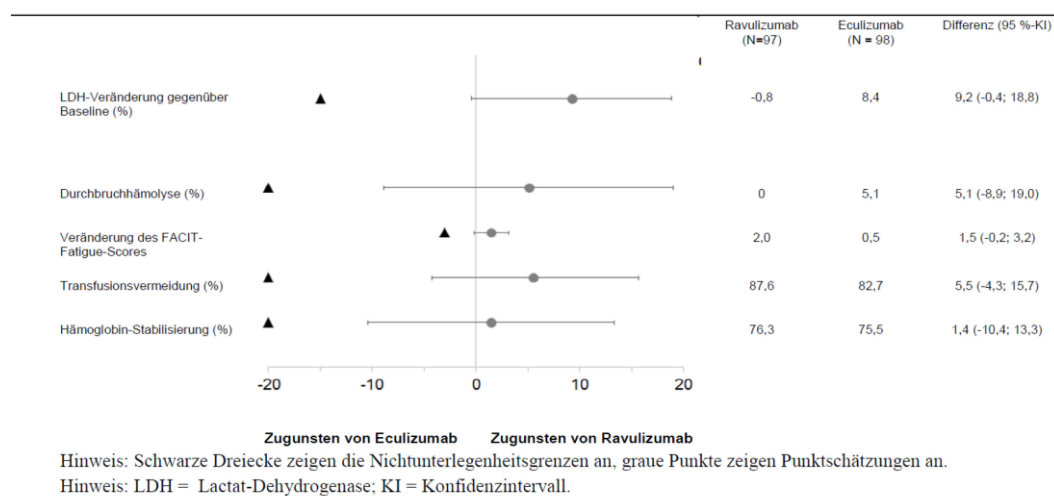


Tabelle 2: Analyse des primären und der sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten)

**2023 neu verfügbare Langzeitdaten zur Studie 2 - Kulasekararaj, Austin G., et al. "One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab." *European Journal of Haematology* 106.3 (2021): 389-397.**

## Design

Während des Verlängerungszeitraums von 26 Wochen wurden die Patienten, die vorgängig mit Ravulizumab behandelt wurden, weiterhin mit Ravulizumab q8w behandelt (R-R, n=96) und alle Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, wurden auf Ravulizumab q8w umgestellt (E-R, n=95). Die Ergebnisse zum Zeitpunkt des Data Cut-off (7. September 2018) wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.

## Ergebnisse

Die neu verfügbaren offenen Langzeitdaten mit ULTOMIRIS (Ravulizumab) über 52 Wochen bei erwachsenen Patienten, die unter einer vorgängigen Behandlung mit Eculizumab stabil waren, zeigen (siehe auch Tabelle 2):

- In Woche 52 stiegen die mittleren LDH-Spiegel unter R-R um 8.8% und unter E-R um 5.8% gegenüber Baseline des primären Bewertungszeitraums. Die mittleren LDH-Werte wurden während des Verlängerungszeitraums bei etwa  $1 \times \text{ULN}$  gehalten.
- Während der Verlängerungsphase kam es bei 4 Patienten (R-R, n=3; E-R, n=1) zu einer Durchbruchhämolyse; keine war mit einem Serumspiegel von freiem C5 von  $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$  verbunden.
- Während der Verlängerungsphase blieb der Anteil der Patienten, die eine Transfusion vermieden, stabil (R-R 86.5%; E-R 83.2%).

- 81.2% (R-R) bzw. 81.1% (E-R) zeigten stabilisiertes Hämoglobin.
- Die Inzidenz von behandlungsbedingten UAW war im Verlängerungszeitraum niedriger im Vergleich zum primären Auswertungszeitraum.

|   | Ravulizumab-Ravulizumab                         |                           | Eculizumab-Ravulizumab                          |                           |
|---|---|---------------------------|---|---------------------------|
|   | Primary Evaluation Period (n = 97) <sup>a</sup> | Extension Period (n = 96) | Primary Evaluation Period (n = 98) <sup>a</sup> | Extension Period (n = 95) |
| Breakthrough hemolysis, patients, n (%)     | 0   | 3 (3.1)                   | 5 (5.1)   | 1 (1.1) <sup>b</sup>      |
| Breakthrough hemolysis, events, n           | 0   | 3                         | 7   | 1                         |
| Serum free C5 $\geq$ 0.5 $\mu$ g/mL         | 0   | 0                         | 4 <sup>c</sup>                                  | 0                         |
| Infection (with no serum free C5 elevation) | 0   | 2 <sup>d</sup>            | 2 <sup>e</sup>                                  | 1 <sup>b</sup>            |
| Unknown                                     | 0   | 1                         | 1   | 0                         |
| Transfusion avoidance, n (%)                | 85 (87.6)                                       | 83 (86.5)                 | 81 (82.7)                                       | 79 (83.2)                 |
| Hemoglobin stabilization, n (%)             | 74 (76.3)                                       | 78 (81.2)                 | 74 (75.5)                                       | 77 (81.1)                 |

<sup>a</sup>Data from the primary evaluation period (weeks 0–26) are based on the full analysis set.

<sup>b</sup>The 1 patient who experienced breakthrough hemolysis during the extension period had previously experienced breakthrough hemolysis during the primary evaluation period. Between baseline and week 26, this patient experienced influenza-like symptoms; between weeks 27 and 52, the patient experienced an upper respiratory tract infection.

<sup>c</sup>One patient in the eculizumab-ravulizumab arm between BL and week 26 with inadequate C5 inhibition also had concomitant infection.

<sup>d</sup>The 2 BTH events were associated with the following infections reported from week 27 to week 52 in the ravulizumab-ravulizumab arm: nasopharyngitis (1 patient) and upper respiratory tract infection (1 patient).

<sup>e</sup>The following symptoms and infections were reported from BL to week 26 in the eculizumab-ravulizumab arm: flu-like symptoms (1 patient) and acute pyelonephritis (1 patient).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte in der primären Bewertung und der offenen Extensionsphase [Aus: Eur J Haematol. 2021;106:389–397]

## Zusammenfassung

Bei Erwachsenen mit PNH, die unter der Behandlung mit Eculizumab klinisch stabil sind, zeigt eine Umstellung auf Ravulizumab eine dauerhafte Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit über 52 Behandlungswochen hinweg.

## 2025 Langzeidaten von Studie 1&2: Kulasekararaj Austin (2025), Ravulizumab demonstrates longterm efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Annals of Hematology, s00277-025-06193-5

### Design

Studie 1 und Studie 2: In beiden Studien erhielten nach dem 26-wöchigen primären Untersuchungszeitraum (Ravulizumab vs. Eculizumab 1:1) alle Patienten eine Behandlung mit Ravulizumab über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren.

### Ergebnisse

Ziel dieser Analyse war es, die Langzeitergebnisse der Ravulizumab-Behandlung bei Patienten mit PNH darzustellen, die entweder zuvor keine C5-Inhibitor-Therapie erhalten hatten oder bereits mit Eculizumab vorbehandelt worden waren. Insgesamt erhielten 244 ursprünglich C5i-naive sowie 191 Eculizumab-erfahrene Patienten über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren eine Behandlung mit Ravulizumab.

Im Rahmen der Analyse wurden Überlebensdaten für Ravulizumab-behandelte Patienten aus den jeweiligen Studienkohorten ausgewertet. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Überlebensraten zwischen zuvor C5i-naiven Patienten unter Ravulizumab-Therapie (n=244) und unbehandelten Patienten aus dem Internationalen PNH-Register (n=414).

### Überleben:

Während der primären Evaluationsperiode wurden keine Todesfälle gemeldet, jedoch starben insgesamt 11 Patienten während der OLE-Phase.

Im Vergleich zu 414 unbehandelten Patienten aus dem Internationalen PNH-Register zeigte die Behandlung mit Ravulizumab bei ursprünglich C5i-naiven Patienten eine signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf 86,0% nach 4 Jahren, mit einem um das Fünffache reduzierten Mortalitätsrisiko, das sich nach Adjustierung auf 97,7% erhöhte. (Nach Adjustierung: Treated with ravulizumab 97.7% (95% CI: 95.94, 99.43 / Untreated 85.0% (95% CI: 79.64, 90.71))

MAVEs (Major Adverse Vascular Events):

Bei C5i-naiven Patienten wurde zu Beginn eine MAVE-Vorgeschichte bei 17,1 % der Patienten festgestellt, wobei 4,5 % der Patienten während der Ravulizumab-Behandlung neue MAVEs erlebten. In der Eculizumab-erfahrenen Gruppe berichteten 26,2 % der Patienten von einer MAVE-Vorgeschichte, und 1,6 % erlebten während der Ravulizumab-Behandlung neue MAVEs. Insgesamt wurde keine erkennbare Veränderung der MAVE-Raten im Verlauf der Behandlung festgestellt.

LDH:

Nach der initialen Senkung des LDH-Werts konnte dieser in beiden Gruppen über einen Zeitraum von sechs Jahren durchschnittlich stabil auf einem fast normalen Niveau gehalten werden.

Anteil der Patienten, bei denen eine transfusionsbedürftige intravaskuläre Hämolyse (BT-IVH) auftrat: Insgesamt traten 112 BT-IVH-Ereignisse in 36 (14%; 94 Ereignisse) Patienten der C5i-naiven Gruppe und in 15 (7.8%; 18 Ereignisse) Patienten der Eculizumab vorbehandelten Gruppe, während der Ravulizumab-Behandlung auf, wobei die Mehrheit der Ereignisse keine bekannte Ursache (59.8%) hatte und 38,4 % durch Infektionen oder andere Komplikationen bedingt waren. Alle BT-IVH-Ereignisse wurden ohne Anpassung der Ravulizumab-Behandlung gelöst, und keine führten zur Beendigung der Behandlung oder waren mit thromboembolischen Ereignissen verbunden.

Anteil der Patienten, die eine Transfusion vermieden:

Vor der Randomisierung vermieden 24,8 % der C5i-naiven und 91,3 % der Eculizumab-erfahrenen Patienten Transfusionen. Nach 26 Wochen Behandlung mit Ravulizumab vermieden 73,6 % der C5i-naiven und 87,6 % der Eculizumab-erfahrenen Patienten Transfusionen, was bis zum Ende der offenen Verlängerungsphase bei 53,9 % bzw. 70,7 % der Patienten aufrechterhalten wurde.

Anteil der Patienten mit stabilisiertem Hämoglobin

Am Ende des primären Untersuchungszeitraums erreichten 66,3 % der C5i-naiven und 75,9 % der Eculizumab-erfahrenen Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung, die während der gesamten offenen Verlängerungsphase bei mindestens 63 % bzw. 75 % der Patienten aufrechterhalten wurde.

Sicherheit:

Die mediane Behandlungsdauer mit Ravulizumab betrug 2439,5 Tage (entsprechend 1468,0 Patiententagen an Exposition).

Während der Ravulizumab-Behandlung berichteten 96,8 % der Patienten über behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs), wobei die häufigsten Kopfschmerz (n=130 29.8%), obere Atemwegsinfektionen (n=113; 25.9%), Nasopharyngitis (n=104; 23.9%) Pyrexie (n=88; 20,2 %) und Fatigue (n=61; 14,0 %) waren. Während des primären Bewertungszeitraums kam es zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machten. In der offenen Verlängerungsphase hingegen wurde die Behandlung bei 2,1 % der Patientinnen und Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse beendet, wobei diese Ereignisse nicht als mit Ravulizumab assoziiert eingestuft wurden.

### **Zusammenfassung**

Die Behandlung mit Ravulizumab über bis zu 6 Jahre zeigte eine langfristige Kontrolle der PNH-Erkrankungsaktivität, wie durch die stabile Aufrechterhaltung der LDH-Werte und die niedrigen Raten von BT-IVH-Ereignissen gezeigt wird. Insgesamt wiesen beide Gruppen eine anhaltende Wirksamkeit auf, und es traten keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse auf.

**Studie 3 Post-Hoc-Analyse – Brodsky, Robert A., et al. "Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria." Haematologica 106.1 (2021): 230.**

In den zwei Phase-III-Studien (Studie 1 und 2) zeigte Ravulizumab gegenüber Eculizumab Non-Inferiority für den BTH-Endpunkt. In beiden Studien kam es bei weniger Patienten mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab zu einer BTH (Studie 1: [Komplement-Inhibitor-naive Patienten], 4.0% vs. 10.7%; Studie 2: [Patienten, die zu Studienbeginn mit Eculizumab stabilisiert wurden], 0% vs. 5.1%).

In dieser post-hoc Analyse wurden Daten auf Patientenebene ausgewertet, um Ursachen und klinische

Parameter im Zusammenhang mit dem Auftreten von BTH zu beurteilen, die während den 26-wöchigen

Behandlungsperioden in den PNH-Studien der Phase III (siehe Studie 1 und 2) mit Ravulizumab beobachtet wurden:

- Ravulizumab-Gruppe: Von den 5 BTH-Ereignissen, die in den Studien unter Ravulizumab-Behandlung auftraten, war keines temporär mit einer suboptimalen C5-Hemmung assoziiert (freies C5  $\geq 0.5$  mg/ml); 4 (80%) waren temporär mit komplementverstärkenden Faktoren (complementamplifying conditions; CAC) assoziiert.
- Eculizumab-Gruppe: Von den 22 BTH-Ereignissen, die unter Eculizumab auftraten, waren 11 temporär mit einer suboptimalen C5-Hemmung assoziiert, darunter 3 Ereignisse, die auch mit einer begleitenden Infektion in Zusammenhang standen. 6 Ereignisse wurden ausschliesslich mit CAC assoziiert. 5 Ereignisse standen in keinem Zusammenhang mit der Erhöhung des freien C5 oder gemeldeten CACs.

#### Zusammenfassung:

Unter der gewichtsbasierten Dosierung von Ravulizumab zeigen sich numerisch weniger BTH-Ereignisse im Vergleich zu Eculizumab. Die beobachteten Unterschiede bei den BTH-Raten für Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab sind möglicherweise auf die Fähigkeit von Ravulizumab zurückzuführen, freies C5 über das gesamte 8-wöchige Dosierungsintervall zu hemmen. Im Gegensatz dazu traten bei einigen Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, mehrere BTH-Ereignisse auf, die zeitlich mit Erhöhungen des freien C5 verbunden waren.

#### Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektion der oberen Atemwege (sehr häufig), Nasopharyngitis (sehr häufig) und Kopfschmerz (sehr häufig). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis.

#### Studie 1:

Die häufigste UAW war Kopfschmerz (36.0% unter Ravulizumab resp. 33.1% unter Eculizumab). 20 Patienten erlitten schwerwiegende UAW (11 unter Ravulizumab und 9 unter Eculizumab). Fieber war die einzige schwerwiegende UAW, die bei mehr als einem Patienten auftrat (1 Ravulizumab-Patient und 2 Eculizumab-Patienten). Es wurden keine Fälle von Meningokokkeninfektionen, Aspergillus-Infektionen oder Sepsis gemeldet. Andere schwere Infektionen traten bei 2 Patienten (1.6%) in der Ravulizumab-Gruppe und 4 (3.3%) in der Eculizumab-Gruppe auf. Zu den schweren Infektionen in der Ravulizumab-Gruppe gehörten Leptospirose und systemische Infektionen (Erreger nicht identifiziert). Zu den schwerwiegenden Infektionen in der Eculizumab-Gruppe gehörten Extremitätenabszesse, Cellulitis, Infektionen, Lungenentzündungen und virale Infektionen der oberen Atemwege (Erreger nicht identifiziert). Es gab keine Behandlungsabbrüche von Ravulizumab, aber 2 Behandlungsabbrüche von Eculizumab während des randomisierten Behandlungszeitraums; 1 aufgrund eines Arztentscheides und 1 aufgrund eines Patientenentscheides, welcher seine Zustimmung widerrief.

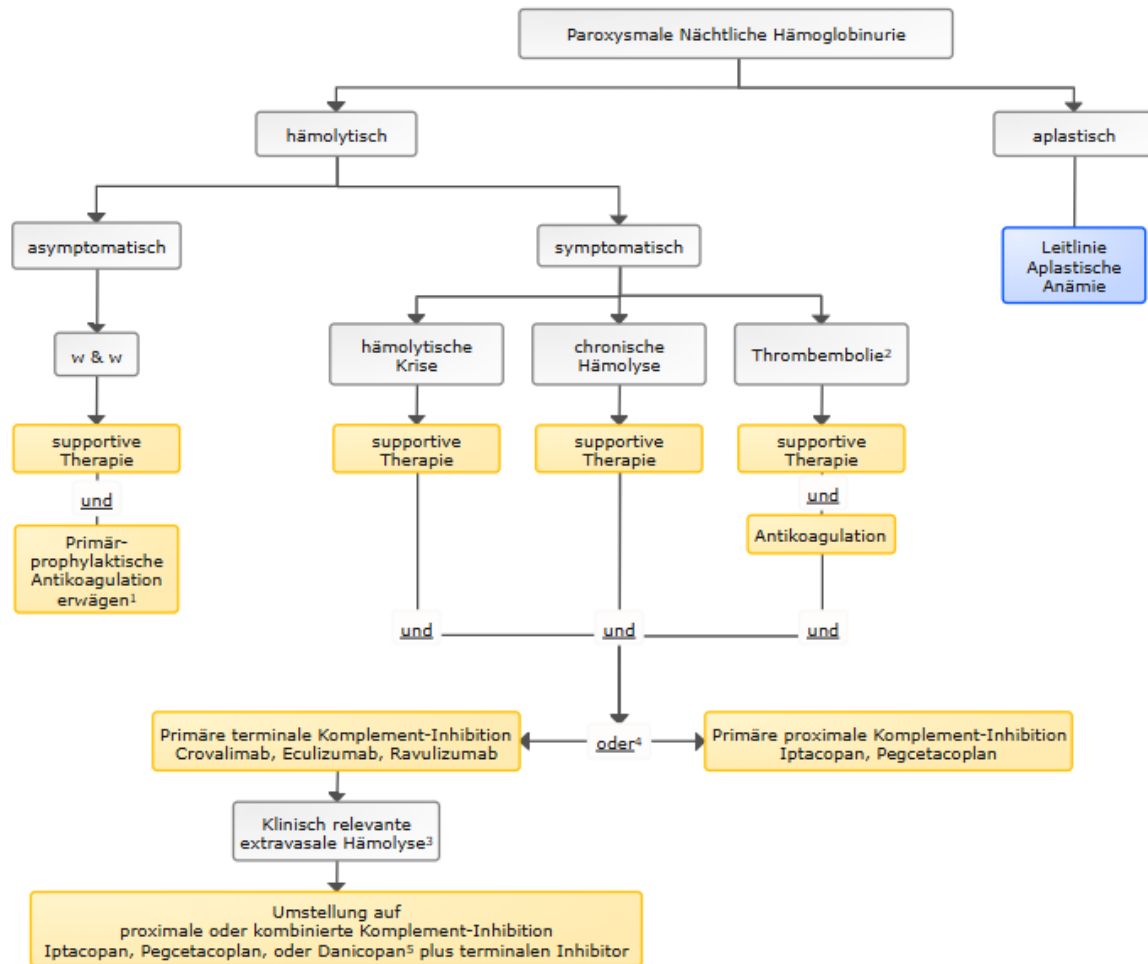
#### Studie 2:

Die häufigste UAW war Kopfschmerz (26.8% unter Ravulizumab resp. 17.3% unter Eculizumab). 12 Patienten erlitten schwerwiegende UAW (4 unter Ravulizumab und 8 unter Eculizumab). Fieber und Hämolyse waren die einzigen schwerwiegende UAW, die bei mehr als einem Patienten auftraten (3 resp. 2 Patienten alle unter Ravulizumab). Es traten keine Todesfälle oder Fälle von Meningokokkeninfektionen auf. Andere schwere Infektionen traten bei 2 Patienten (2.1%) in der Ravulizumab-Gruppe und 1 (1.0%) in der Eculizumab-Gruppe auf. Keine dieser schweren UAW führte zu Behandlungsabbrüchen. 4 Patienten brachen aber die Studie ab, 1 in der Ravulizumab-Gruppe (Entscheid des Patienten) und 3 in der Eculizumab-Gruppe (Entscheid des Patienten, mangelnde Wirksamkeit, Schwangerschaft).

## Medizinische Leitlinien

Onkopedia: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); Stand: September 2024<sup>5</sup>:

Abbildung 3: Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie



### Legende:

<sup>1</sup> Antikoagulation siehe Kapitel 6.2.1.2

<sup>2</sup> Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Kapitel 4.1.2)

Im Fall eines thromboembolischen Ereignisses als PNH Erstmanifestation ist eine unmittelbare Unterbrechung der intravasalen Hämolyse (IVH) notwendig. Dies gelingt nach bisheriger Datenlage am zuverlässigsten durch die Gabe eines wirksamen terminalen Komplementinhibitors (z.B. Ravulizumab), da u.a. Thrombin direkt C3 und C5 aktivieren kann und auch Plasmin C5 aktiviert und so eine rasche C5-Blockade sinnvoll ist [41, 42];

<sup>3</sup> Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Kapitel 6.2.3.4).

<sup>4</sup> Entscheidungen zur Wahl der Erstlinientherapie sowie auch bei der Umstellung der Therapie von einem terminalen zu einem proximalen Komplement-Inhibitor sind oft schwierig und unübersichtlich. Ebenso ist die gewonnene Evidenzlage für eine solche Auswahl oft nicht ausreichend, dagegen sind Komplikationen bei der Behandlung im erweiterten Angebot der Komplement-Inhibition nicht einfacher geworden. Daher empfehlen die Autoren der Leitlinie eine vierwöchentlich stattfindende virtuelle Onlinekonferenz zum Thema PNH, Knochenmarkversagens-Erkrankungen und Aplastische Anämie (Teams-basierte Online-Konferenz. Bei Interesse Kontaktaufnahme mit Frau Jana Küpper; Tel.: 0241-80-80732; [jkuemper@ukaachen.de](mailto:jkuemper@ukaachen.de)). Ebenso sollten die Pat. mit PNH im Internationalen IPiG-Register und Pat. mit erworbener oder hereditärer AA und anderen Aplastischen Syndromen des Erwachsenenalters innerhalb des neu etablierten deutschen AABMF-Registers geführt werden. Dies gilt für alle, insbesondere aber die Pat., die mit den neu entwickelten Substanzen behandelt werden. Siehe auch Kapitel 6.2.3.7 und 6.2.3.8.

<sup>5</sup> Danicopan ist zugelassen nur in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab, nicht jedoch mit sonstigen Inhibitoren der terminalen Komplementkaskade

### „6.2.3.1 Inhibition der Komplement-Komponente C5 durch Crovalimab, Eculizumab oder Ravulizumab

Eine zielgerichtete Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab und Crovalimab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab. Durch den Austausch im Bereich der variab-

<sup>5</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh>

len Antigenbindungsstelle kommt es zu einer pH-abhängigen Dissoziation von C5 im Endosom. Andererseits kommt es durch den Austausch zweier Aminosäuren in der CH-3 Domäne der schweren Kette zu einer pH-abhängigen Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dadurch kann nach Dissoziation von C5 im Endosom der Antikörper nach extrazellulär recycelt werden. Dadurch wird eine Verlängerung der klinischen terminalen Halbwertszeit von 11,3 Tagen für Eculizumab auf 49,7 Tage für Ravulizumab erreicht.

Crovalimab ist ein C5-Antikörper, der durch Anheben des isoelektrischen Punktes des Immunkomplexes zu einer vermehrten Aufnahme durch Pinozytose führt. Damit wird die Clearance-Leistung des einzelnen Antikörpermoleküls für das Zielmolekül bei identischem Recycling-Mechanismus über den neonatalen Fc-Rezeptor weiter gesteigert, so dass ein deutlich niedrigerer Spiegel des Antikörpers im Serum der Pat. zu einer suffizienten Effektivität führt. Das Bindungsepitop von Crovalimab ist different gegenüber dem von Eculizumab und Ravulizumab. Daher ist die Substanz auch bei der seltenen Variante an Arg885 im C5-Molekül in der Hämolysbehandlung bei PNH-Pat. Wirksam.

#### **6.2.3.2 Risiken und Probleme unter Inhibition der Komplement-Komponente C5 (Eculizumab, Ravulizumab bzw. Crovalimab)**

- Aufgrund der Hemmung der terminalen Komplementstrecke besteht ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit kapselbildenden Bakterien insbesondere Meningokokken [66], entsprechend sollte mit Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung erfolgen.
- Bei Hinweisen auf eine akute Meningokokken-Infektion (insbesondere Fieber, aber auch Kopfschmerzen u. a. mit Übelkeit oder Erbrechen, Nackensteifigkeit, Hautausschlag, Verwirrheitszustand) umgehende ärztliche Abklärung im Rahmen des Risikoplans (Notfallausweis!). Weiterhin ist eine Stand-by-Therapie mit 750 mg Ciprofloxacin oder Amoxicillin/Clavulansäure bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (plötzliches Fieber, Vigilanzstörungen, Kreislaufinsuffizienz etc.) sinnvoll.
- Unter Therapie mit Eculizumab/Ravulizumab/Crovalimab sollten insbesondere regelmässige Kontrolle des Blutbildes, Retikulozyten, Hämolysparameter (insbesondere LDH und Bilirubin), Eisenparameter (insbesondere Ferritin), PNH-Klongrösse, Folsäure, Vitamin B12 und monospezifischer Coombs-Test zum Nachweis von Komponenten des Komplementfaktors C3 auf der Erythrozytenoberfläche als Hinweis auf eine extravasale Hämolys erfolgen.
- Klinische relevante Durchbruchhämolysen sind durch einen relevanten Anstieg des LDH-Wertes und klinische Symptome gekennzeichnet. Diese können aufgrund einer Unterdosierung (pharmakokinetisch) oder durch komplementverstärkende Faktoren/Umwstände (pharmakodynamisch; z. B. Infektionen, Schwangerschaft) bedingt sein. [...]

#### **6.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens auf die C5-Inhibitoren**

Die Anti-C5-Antikörper Eculizumab, Ravulizumab und Crovalimab können aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolys der PNH beeinflussen. Die extravasale Hämolys entsteht erst unter Therapie mit C5-Inhibitoren und bleibt demnach unbeeinflusst und bestimmt neben anderen Faktoren (Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens, CR1-Polymorphismus etc.) das klinische Ansprechen unter diesen Therapien. Die Beurteilung des Ansprechens unter C5-Komplementinhibition kann beurteilt werden anhand des Transfusionsbedarfs, des LDH-, des Hämoglobin-Wertes sowie der Retikulozytenzahl (Absolutwert) Das hämatologische Therapieansprechen bei PNH-Pat. wurde seitens der severe aplastic anemia working party (SAAWP) der EBMT erarbeitet und sollte die Grundlage der Beurteilung sowohl des individuellen Ansprechens vor möglicher Therapieumstellung als auch der Massstab innerhalb von klinischen Studien sein.

Tabelle 4: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH

| Ansprechen                | Transfusionsbedarf                          | Hämoglobin          | LDH*                         | Retikulozyten      |
|---------------------------|---|---------------------|------------------------------|--------------------|
| Vollständiges Ansprechen  | Kein  | ≥12 g/dl            | ≤1,5x ULN                    | und ≤150/nl        |
| Sehr gutes Ansprechen     | Kein  | ≥12 g/dl            | >1,5x ULN                    | oder >150/nl       |
| Gutes Ansprechen          | Kein  | ≥10 g/dl - <12 g/dl | A. ≤1,5x ULN<br>B. >1,5x ULN | Ausschluss AA/BMF* |
| Partielles Ansprechen     | Kein/gelegentlich<br>(≤2 Eks alle 6 Monate) | ≥8 g/dl - <10 g/dl  | A. ≤1,5x ULN<br>B. >1,5x ULN | Ausschluss AA/BMF* |
| Geringfügiges Ansprechen^ | Kein/gelegentlich<br>(≤2 Eks alle 6 Monate) | <8 g/dl             | A. ≤1,5x ULN<br>B. >1,5x ULN | Ausschluss AA/BMF* |
|                           | Regelmäßig<br>(3-4 alle 6 Monate)           | <10 g/dl            |                              |                    |
|                           | Reduktion um ≥50%                           | <10 g/dl            |                              |                    |
| Kein Ansprechen^          | Regelmäßig<br>(>6 alle 6 Monate)            | <10 g/dl            | A. ≤1,5x ULN<br>B. >1,5x ULN | Ausschluss AA/BMF* |

Legende: ULN=Obergrenze des Normalbereichs, AA=Aplastische Anämie, BMF=Knochenmarkversagensyndrom

\*A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse

^Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen

\*Für Pat., die die Transfusion von EKs ablehnen gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥6 g/dl - <8 g/dl, kein Ansprechen: Hämoglobin <6 g/dl

Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden

#### 6.2.3.4 Extravasale Hämolyse unter terminaler Komplement-Inhibition

Nach Einführung der terminalen Komplement-Inhibition zur Behandlung der symptomatischen hämolytischen PNH konnte eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Pat. erreicht werden. Ein wesentlicher Grund für diese Verbesserung ist der günstige Effekt auf die abnorme Thrombophilie, die sich bei vielen Pat. auch Lebens-terminierend auswirkt. Unter effektiver terminaler Komplement-Inhibition kommt es bei den Pat. zu einer Verlagerung der Hämolyse von intravasal nach extravasal. Diese extravasale Hämolyse (EVH) kann bei einem Teil der Pat. klinisch relevant werden und eine Umstellung (oder Hinzunahme) auf einen (eines) proximalen Komplementinhibitors erforderlich machen.

Der Hintergrund für diese Verlagerung ist die Anreicherung von Produkten der proximalen Kaskade auf den GPI-defizienten – aber durch C5-Inhibition geschützten – Erythrozyten, denen das CD59-Molekül als terminaler Komplement-Regulator sowie das CD55-Molekül zur Regulation der proximalen Kaskade fehlt. Unter dem medikamentösen Einsatz der terminalen Komplement-Inhibitoren finden sich Produkte von C3 als C3d und C3c auf der Oberfläche der defekten Erythrozyten. Damit kann die Opsonisierung und Beseitigung dieser Zellen durch Makrophagen erfolgen, die die dazu gehörigen Komplement-Rezeptoren exprimieren und vor allem in der Leber (Kupffer-Zellen) lokalisiert sind. Im Gegensatz zur intravasalen Hämolyse (IVH) findet dieser Prozess weitgehend ausserhalb der Gefässe statt.

Eine signifikante EVH führt bei etwa einem Drittel der Pat. zu ausgeprägten Symptomen wie persistierende Anämie bis hin zur persistierenden Transfusionspflichtigkeit, Retikulozytose und einer offensichtlich damit verbundenen signifikanten Einschränkung des Allgemeinzustandes mit ausgeprägter Fatigue. Bei der Betrachtung der persistierenden Anämie unter terminaler Komplement-Inhibition sind eine Markinsuffizienz sowie auch Effekte möglicher persistierender Durchbruchhämolysen abzugrenzen. Begünstigende Faktoren für den Grad der Ausprägung bei den Trägern die Merkmale der extravasalen Hämolyse sind Varianten im Genom des Komplement-Rezeptors 1 (CR1) auf den Erythrozyten sowie der Komplement-Komponente 3 (C3). Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass es sich bei der Ausprägung der Manifestation der extravasalen Hämolyse um eher quantitative Unterschiede handelt. Minimale EVH unter terminaler Komplement-Inhibition kann auch unterhalb des Detektionslevels stattfinden. So können auch bei wenig symptomatischen Pat. unter terminaler Komplement-Inhibition die Produkte C3c und C3d in niedrigerer Dichte durchflusszytometrisch festgestellt werden.

#### 6.2.3.5 Inhibitoren der proximalen Komplement-Kaskade

Eine kürzlich zugelassene Substanz ist Danicopan. Danicopan ist ein kleines Molekül mit hoher Affinität zu Faktor D aus dem Amplifikationsweg der proximalen Komplement-Kaskade. Als Inhibitor von Faktor D wird Danicopan als Zusatz (add-on) oral zur laufenden Therapie mit den C5-Inhibitoren Eculizumab oder Ravulizumab verabreicht. Bei einem Pat.-Kollektiv, die unter der terminalen Inhibition weiterhin nur einen Hämoglobinwert von unter kleiner oder gleich 9,5 g/dl erreichten, dazu eine signifikante Retikulozytose aufwiesen, hat diese zusätzliche Gabe zu einer signifikanten Verbesserung des Hämoglobinwertes und der Transfusionsfreiheit geführt. Ebenso war unter der kombinierten Behandlung auch eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Fatigue zu verzeichnen. Auf-



grund des hohen molekularen Umsatzes von Faktor D im Blutplasma ist eine dreimal tägliche Einnahme des oralen Danicopan erforderlich. Danicopan ist seit dem 23.04.2024 zur Behandlung von PNH-Pat. als add-on zu Eculizumab und Ravulizumab zugelassen, die unter terminaler Komplement-Inhibition eine residuale hämolytische Anämie aufweisen.

Iptacopan als kleines Molekül, welches das aktive Zentrum der Serin-Protease Faktor B aus dem Amplifikationsweg der proximalen Komplement-Kaskade bindet und inhibiert, kann durch orale Einnahme eine ausreichende Bioverfügbarkeit erreichen. Iptacopan wurde ursprünglich auch als orales add-on in die klinischen Studien zur Behandlung der extravasalen Hämolyse eingeführt. Aufgrund der Pharmakokinetik von Iptacopan und der sehr vorteilhaften Pharmakokinetik wurde die Phase III Zulassungsstudie APPLY ohne die gleichzeitige Gabe des terminalen Inhibitors konzipiert. Dabei wurden die Pat. mit einer fortbestehenden Anämie unter terminaler Komplementinhibition mit einem Hämoglobinwert unter 10,0 g/dl und einer signifikanten Retikulozytose eingeschlossen. Auch hier hatte sich eine signifikante Verbesserung der Hämoglobinwerte sowie ein Abfall der Retikulozyten im Mittel in den Normbereich ergeben. Ebenso konnte verzeichnet werden, dass der Anteil der GPI-defizienten Erythrozyten sich dem der Neutrophilen und Monozyten angeglichen hat, was aussagt, dass die fortbestehende Hämolyse kontrolliert ist. Ebenso ist die nahezu Normalisierung der Fatigue-Werte nach dem Wechsel auf Iptacopan herauszuheben. Iptacopan ist auch zur Behandlung Therapie naiver PNH-Pat. zugelassen (siehe Kapitel 6.2.3.7)

Die bereits am längsten zugelassene Substanz aus der Reihe der proximalen Komplement-Inhibitoren ist Pegcetacoplan, ein direkter Inhibitor von C3 und C3b, welches zusammen mit dem Fragment Bb und Properdin die C5-Konvertase aus dem alternativen Komplement-Weg bildet. In einer Phase III Studie konnte bei den PNH-Pat. mit fortbestehender Anämie (Hämoglobin < 10,5 g/dl) unter Therapie mit Eculizumab sowie einer signifikanten Retikulozytose die Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab in der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Pat. gezeigt werden. Pegcetacoplan ist seit Dezember 2021 zugelassen für die Pat., die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist. Dabei sollte eine neu aufgetretene Knochenmarkinsuffizienz jedoch ausgeschlossen werden. Inzwischen wurde die Zulassung erweitert auf Therapie naive Pat. (siehe Kapitel 6.2.3.7)“

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOLIRIS bei PNH-Patienten mit Hämolyse wurden u.a. in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (C04-001) untersucht. In die Studie C04-001 (TRIUMPH) wurden PNH-Patienten mit mindestens 4 Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, einem mittels Durchflusszytometrie bestätigten Anteil von mindestens 10 % PNH-Zellen und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/Mikroliter randomisiert entweder der SOLIRIS - (n = 43) oder der Placebo-Behandlung (n = 44) zugeordnet. In der TRIUMPH Studie zeigten die mit SOLIRIS behandelten Patienten eine signifikante Verminderung der Hämolyse ( $p < 0.001$ ), was eine Verbesserung der Anämie bewirkte, was sich durch eine erhöhte Hämoglobin-Stabilisierung und einen verminderten Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten äusserte. Die Verbesserung konnte in allen 3 Erythrozyten-Transfusion-Untergruppen (4–14 Einheiten; 15–25 Einheiten; >25 Einheiten) nachgewiesen werden. Nach 3 Wochen SOLIRIS -Therapie zeigten die Patienten eine Verminderung der Fatigue und eine verbesserte Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität). Aufgrund des Stichprobenumfangs und der Dauer der Studie konnten die Wirkungen von SOLIRIS auf thrombotische Ereignisse nicht ermittelt werden.

### **PEGASUS Studie<sup>6</sup>:**

In der Phase-3-PEGASUS-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen PNH-Patienten untersucht, die unter Eculizumab ein Hämoglobin unter 10,5 g/dL aufwiesen. „Die PEGASUS-Studie zeigte, dass bei Patientinnen und Patienten mit persistierender Anämie trotz Eculizumab-Therapie der C3-Inhibitor Pegcetacoplan dem C5-Inhibitor Eculizumab hinsichtlich der Veränderung des Hämoglobinspiegels vom Ausgangswert bis Woche

<sup>6</sup> Hillmen et al, Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, 2021 N Engl J, DOI: 10.1056/NEJMoa2029073

16 überlegen war und Verbesserungen in wichtigen hämatologischen und klinischen Parametern, wie etwa Transfusionsfreiheit, bewirkte”

Commodore 2 Studie<sup>7</sup>:

„In conclusion, the COMMODORE 2 study demonstrated that crovalimab was non-inferior to eculizumab in both co-primary and key secondary efficacy endpoints, with a comparable and well-tolerated safety profile. ”

**Zusätzliche Daten: Registerauszug; Swiss Soliris and ULTOMIRIS Reimbursement Registry for PNH patients: 144-months follow-up report (06.12.2024)**

Wie vom BAG am 13. Dezember 2013 gefordert, hat die Alexion Pharma GmbH das Eculizumab-Register für die Schweiz weitergeführt. Dieses Register besteht bereits seit Februar 2012. Zweck des Registers ist es, spezifische Daten über Patienten in der Schweiz zu sammeln, die PNH haben und mit SOLIRIS behandelt werden. Seit Oktober 2020 umfasst das Register auch Patienten, die mit ULTOMIRIS behandelt werden. Es wurden Daten von Patienten in das Register aufgenommen, die entweder von SOLIRIS auf ULTOMIRIS umgestellt wurden oder die C5-Inhibitor-naiv waren und direkt mit der Behandlung mit ULTOMIRIS begannen.

Von den 72 behandelten Patienten begannen 52 mit der SOLIRIS Therapie und 20 mit der ULTOMIRIS Therapie. In der SOLIRIS Kohorte hat die Nachsorge 144 Monate erreicht. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts hatten 42 Patienten 12 Monate erreicht, von denen 3 noch aktiv in der SOLIRIS -Kohorte nachbeobachtet werden.

In der ULTOMIRIS-Kohorte hat die Nachsorge 48 Monate erreicht. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts hatten 17 Patienten 12 Monate erreicht, von denen 13 noch aktiv in der Kohorte nachbeobachtet werden. Insgesamt wechselten 34 Patienten von SOLIRIS zu ULTOMIRIS 32 Patienten aus dieser Kohorte erreichten ihren 12-Monats-Termin für ULTOMIRIS, und 10 Patienten erreichten die 48-Monats-Nachsorge.

Die hier vorgestellten Resultate basieren auf Daten aus 9 Zentren, welche zwischen dem 23. Februar 2012 und dem 06. Oktober 2024 erfasst wurden. Von den 25 Patienten, die derzeit mit ULTOMIRIS behandelt werden, waren 13 ursprünglich behandlungsnativ und 12 wechselten von SOLIRIS.

Tabelle 5: Number of patients per treatment cohort and according to each follow-up time point in the SFU population

|        | Baseline           | 12M | 24M | 36M | 48M | 60M | 72M | 84M | 96M | 108M | 120M | 132M | 144M |
|--------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| SFU-S  | 42 <sup>a, b</sup> | 42  | 40  | 35  | 30  | 27  | 24  | 22  | 16  | 12   | 5    | 3    | 2    |
| SFU-U  | 17                 | 17  | 14  | 7   | 4   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    |
| SFU-SU | 32 <sup>c</sup>    | 32  | 28  | 23  | 10  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    |

M=month; SFU-S=Subjects with at least 12 months follow-up visits who started and continued with Soliris®; SFU-U=Subjects with at least 12 months follow-up visits who started and continued with Ultomiris® SFU-U; SFU-SU=Subjects who started and continued with Ultomiris® therapy after switching from Soliris® and at least with 12 months Follow-Up visits after switching to Ultomiris®.

<sup>a</sup> Data at the baseline visit were partially collected retroactively.

<sup>b</sup> Most patients started therapy at their first consultation or shortly thereafter

<sup>c</sup> Inclusion is at the visit the patient switched treatment from Soliris® to Ultomiris®

<sup>7</sup> Röth A et al, Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibition. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1768-1777. doi: 10.1002/ajh.27412.

#### Behandlungsabbruch:

Insgesamt stoppten 29 Patienten die Behandlung

| Anzahl Patienten | Grund  |
|------------------|--|
| 1                | Tod nach 3 Monaten Behandlung  |
| 1                | Mittels Knochenmarkbiopsie festgestellte aplastische Anämie  |
| 1                | Zu geringe PNH-Klon-Grösse   |
| 1                | Allogenen Knochenmarktransplantation   |
| 2                | Eculizumab war nicht mehr die besten Behandlungsoption aufgrund: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypoplastische myelodysplastische Syndrome (MDS; umfasst Erkrankungen des Knochenmarks, bei denen zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden)</li><li>• Bleibende Bluttransfusion-Abhängigkeit nach 6 Monaten Therapie</li></ul> |
| 1                | Fehlende Compliance  |
| 2                | Wegzug ins Ausland   |
| 10               | Andere Gründe  |
| 1                | Administrative Gründe  |
| 9                | Therapieumstellung aufgrund mangelnder Wirksamkeit.  |
| 29               | Total  |

#### Klinische Resultate (mindestens 12 Monate Follow-up):

Es wird hier nur auf Thrombosen, LDH und Anzahl Transfusionen eingegangen. Im Registerauszug gibt es aber zusätzlich Daten zu: Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Abdominalschmerzen, Brustschmerzen, andere Schmerzen die medizinisch behandelt werden müssen, Fatigue, Dyspnoe und QoL.

#### Patienten mit Start SOLIRIS:

- Thrombose:  
Es wurde ein thrombotisches Ereignis 12 Monate (ID 1141) nach Behandlungsbeginn gemeldet, ein weiteres nach 24 Monaten (ID 521), eines nach 36 Monaten (ID 361) sowie eines nach 48 Monaten (ID 124).
- LDH:  
In der Gruppe (N=41) sank der mittlere LDH-Wert zum 12-Monats-Besuch nach Behandlungsbeginn auf 409,3 (212,9) U/L (eine Reduktion von 70,1 %) und fiel beim 144-Monats-Besuch weiter auf 255,5 (140,7) U/L (N=2).
- Transfusionen:  
Es benötigte die Mehrheit der Patientinnen (>75 %) in den 12 Monaten nach Behandlungsbeginn und bis zum 108-Monats-Zeitpunkt keine Bluttransfusionen. Beim 120-Monats-Zeitpunkt (N=5) erhielten 2 Patientinnen jeweils eine Bluttransfusion (40 %), und im Zeitraum von 132 Monaten (N=3) bis 144 Monaten (N=2) waren alle Patient\*innen transfusionsfrei.

#### Patienten mit Start ULTOMIRIS:

- Thrombose:  
Während der Nachbeobachtungszeit wurden keine thrombotischen Ereignisse berichtet.
- LDH:  
Der mittlere LDH-Wert sank zum 12-Monats-Besuch (N=16) nach Behandlungsbeginn auf 282,9 (98,3) U/L und blieb beim 48-Monats-Besuch (N=4) mit 263,3 (71,6) U/L stabil.
- Transfusionen:  
Es benötigten 10 Patientinnen (58,8 %) in den 12 Monaten nach Behandlungsbeginn (N=17) keine Bluttransfusionen, ebenso wie 9 Patientinnen (75,0 %) beim 24-Monats-Besuch (N=12). Beim 36-Monats-Zeitpunkt (n=7) benötigten 2 Patientinnen (28,6 %) fünf oder mehr Transfusionen, und beim 48-Monats-Zeitpunkt (n=4) erhielt einer der Patient\*innen (25,0 %) eine Bluttransfusion.

#### Patienten die mit SOLIRIS gestartet und auf ULTOMIRIS gewechselt haben:

- Thrombose:

Es wurden bei 3 Patientinnen bzw. Patienten (ID 75, 160 und 401) drei thrombotische Ereignisse nach 12 Monaten gemeldet, drei weitere nach 36 Monaten (ID 65, 241 und 741) sowie eines nach 48 Monaten (ID 164) bei Patientinnen bzw. Patienten, die gewechselt hatten. Für diese Patienten war unter SOLIRIS kein thrombotisches Ereignis berichtet worden.

- LDH:  
Der mittlere LDH-Wert blieb stabil.
- Transfusionen:  
In der SFU-SU-Gruppe benötigte zum 24-Monats-Zeitpunkt (N=27) eine Patientin eine Transfusion, eine Patientin zwei Transfusionen, zwei Patientinnen jeweils drei Transfusionen und drei Patientinnen jeweils vier Transfusionen. Zum 36- und 48-Monats-Zeitpunkt blieben alle Patientinnen (N=22 bzw. 9) transfusionsfrei – mit Ausnahme einer Patientin zum 36-Monats-Zeitpunkt, die eine Transfusion erhielt.

Zusammengefasst:

Für SOLIRIS gibt es Patientendaten bis zu 144 Monate Follow-up. Patienten mit ULTOMIRIS werden erst mit 48 Monate Follow-up erfasst und sind entsprechend weniger aussagekräftig. Die LDH-Werte konnten insgesamt gesenkt und über den Beobachtungszeitraum hinweg stabil gehalten werden (klinische Stabilität definiert als  $LDH \leq 1,5 \times ULN$ , wobei der ULN-Wert bei 246 U/L liegt). Zudem traten weniger thrombotische Ereignisse auf, und der Bedarf an Bluttransfusionen war reduziert. Diese Ergebnisse deuten auf eine insgesamt verringerte Morbidität bei den behandelten Patienten hin.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Studie 1 mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten erwachsenen PNH-Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab versus Eculizumab untersuchte. Bei beiden koprimären Endpunkten, Vermeidung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und LDH-Normalisierung ( $LDH\text{-Werte} \leq 1 \times ULN$ ; der ULN für LDH ist 246 E/L) von Tag 29 bis Tag 183, war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen. Die wichtigen sekundären Endpunkte umfassten die prozentuale Veränderung der LDH-Werte von der Baseline bis Tag 183, die Veränderung der Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score), den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel. Bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen.

Die Studie 2 war eine 26-wöchige, multizentrische (49 Zentren in 11 Ländern), offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie, die mit PNH-Patienten, die klinisch stabil waren ( $LDH \leq 1.5 \times ULN$ ), nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren, durchgeführt wurde. In Hinblick auf den primären Endpunkt, Hämolyse, gemessen an der prozentualen Veränderung der LDH-Konzentration von Baseline bis Tag 183 war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse, die Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score), die Transfusionsvermeidung und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel. Bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektion der oberen Atemwege (sehr häufig), Nasopharyngitis (sehr häufig) und Kopfschmerz (sehr häufig). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis.

Die in den Zulassungsstudien (Studie 1 und 2) gezeigte Wirksamkeit wurde in den Langzeitstudien bis zu 52 Wochen bestätigt. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitssignale entdeckt. In der offenen Verlängerungsstudie (OLE; Studien 1 und 2) mit einer Beobachtungsdauer von bis zu sechs Jahren konnte die in der Zulassungsstudie gezeigt Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung bestätigt werden. Die Patientinnen und Patienten zeigten eine anhaltende therapeutische Wirkung, und es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse festgestellt. Patientinnen und Patienten, die trotz einer Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität aufzeigten, wurden in den Studien nicht betrachtet.

Register:

Neu sollen die Daten des bisherigen Registers «Swiss Soliris Reimbursement Registry (SSRR)» in das Internettool des europäischen IPIG-Registers übertragen werden.

Laut ZulassungsinhaberIn:

„Mir möchten das BAG informieren, dass die Firma Alexion das Bestreben der IPIG (International PNH Interest Group), Patientenoutcomes unter Komplementinhibition zu erfassen, unterstützt. Demzufolge wird die Alexion Pharma GmbH die Überführung des Registers «Swiss Soliris Reimbursement Registry (SSRR)» in der Indikation PNH in das Internet-Tool des europäischen IPIG Registers unterstützen und durchführen. Stand Mitte März sind alle teilnehmenden Krankenhäuser im IPIG-Register erfasst, und die bestehenden Patientendaten sollten bis Ende April in dem IPIG-Register übertragen worden sein.“

### 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 (Stand August 2023). Bis zum 16. April 2025 wurde dem BAG noch keine Ablistung eingereicht.

#### Dosierung Erwachsene bei PNH nach Fachinformation (Stand April 2023)<sup>8</sup>:

Das empfohlene Dosierungsschema von ULTOMIRIS bei PNH besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von  $\geq 18$  Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden, 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 (siehe Tabelle 7).

ULTOMIRIS benötigt 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 6: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg

| Körpergewicht (kg)    | Initialdosis (mg) | Erhaltungsdosis (mg)* | Dosierungsintervall |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| $\geq 40$ bis $< 60$  | 2400              | 3000                  | Alle 8 Wochen       |
| $\geq 60$ bis $< 100$ | 2700              | 3300                  | Alle 8 Wochen       |
| $\geq 100$            | 3000              | 3600                  | Alle 8 Wochen       |

<sup>8</sup> Swissmedic Fachinformation

PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, sofern das Absetzen von Ravulizumab nicht klinisch angezeigt ist. Anhand der obenstehenden empfohlenen Dosierungen gibt es mit den Durchstechflaschen zu 300 mg und/oder zu 1'100 mg Ravulizumab keinen Verwurf. Wird das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet, dürfen die Lagerungszeiten bei 2 °C – 8 °C bzw. bei Raumtemperatur nicht mehr als 24 Stunden bzw. 6 Stunden betragen, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist. Angebrochene Vials könnten demnach nicht zur Therapiefortsetzung weiterverwendet werden.

Neu wurde in der Swissmedic Fachinformation zudem 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 8).

Tabelle 7: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach Plasmapherese, Plasmaaustausch 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 |

## Beurteilung durch Zulassungsbehörden

### EMA<sup>9</sup>:

*„The benefit/risk of continuous versus intermittent disease-driven treatment with ravulizumab would be of interest, given the fact that PNH is a chronic disease. In this context data about ravulizumab discontinuation and outcome of these patients who discontinued ravulizumab in the long term follow up should be submitted once the trials have been completed (See RMP).“*

*2.5.4. Conclusions on the clinical efficacy: The results presented show the non-inferiority of ravulizumab versus eculizumab in complement inhibitor-naïve and eculizumab-experienced PNH patients, for primary endpoints and for all endpoints of key secondary efficacy in both Phase 3 studies. The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to efficacy: Final Clinical Study Report for Studies ALXN1210-PNH-301 and ALXN1210-PNH-302 should be submitted when available.*

*2.6.2. Conclusions on the clinical safety: Overall, the safety profile of ravulizumab appears similar to that of eculizumab in patients with PNH, both in patients complement inhibitor naïve and in patients already on treatment with eculizumab. [...] Safety data are limited. Final results of both studies will be submitted as a category 3 measure (see RMP) in the post authorisation phase to better characterize the safety profile of ravulizumab. The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to safety:*

- PNH Registry study: to collect and evaluate safety data specific to the use of SOLIRIS / ULTOMIRIS and to collect data to characterise the progression of PNH as well as clinical outcomes, mortality and morbidity in SOLIRIS / ULTOMIRIS and non-SOLIRIS / ULTOMIRIS treated patients.*
- PNH extension safety study ALXN1210-PNH-301; the Final Clinical Study Report for Study ALXN1210-PNH-301 should be submitted when available.*

*3.7.1. Importance of favorable and unfavorable effects: In both phase 3 studies ravulizumab achieved statistically significant non-inferiority compared to eculizumab, with lower bound of the 95% confidence*

<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf)

*interval (CI) being greater than the pre-specified NIMs, reducing and maintaining control of haemolysis in patients with PNH. The evidence of non-inferiority was considered statistically convincing and there is good concordance among efficacy endpoints. Considering those results and non-inferiority design, and the indication being in line with eculizumab, ravulizumab offers an option to patients with a very rare disease with the added potential advantage of a more convenient treatment schedule as per the q8w dose. From a safety point of view, while no major differences have been observed in the safety profile of ravulizumab compared to eculizumab, data are still rather limited, thus, additional data in the long term will be obtained from post authorisation studies to better characterize the safety profile of ravulizumab. ”*

#### 5.1. Pharmacodynamic properties (Update 30.05.2024):

##### Studie 1:

*„The final efficacy analysis for the study included all patients ever treated with ravulizumab (n=244) and had a median treatment duration of 1423 days. The final analysis confirmed that ravulizumab treatment responses observed during the Primary Evaluation Period were maintained throughout the duration of the study. ”*

##### Studie 2:

*„The final efficacy analysis for the study included all patients ever treated with ravulizumab (n=192) and had a median treatment duration of 968 days. The final analysis confirmed that ravulizumab treatment responses observed during the primary evaluation period were maintained throughout the duration of the study”*

#### **FDA: BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation: BLA 761108 ULTOMIRIS (ravulizumab):**

##### **Version date: February 1, 2016, for initial rollout<sup>10</sup>:**

*„The data submitted by the applicant provides for substantial review of effectiveness. The approval recommendation is supported by the results of two randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority phase 3 studies (Study ALXN1210 PNH 301 and ALXN1210 PNH 302). [...] In summary, the results from studies ALXN1210 PNH 301 and ALXN1210 PNH 302 demonstrate the non-inferiority of ULTOMIRIS to eculizumab in patients with PNH. ULTOMIRIS appears to retain the efficacy of eculizumab in patients with PNH with a less frequent (8 weekly versus 2 weekly) dosing regimen which may be less burdensome to patients. To mitigate the risk of possible serious meningococcal infections, ULTOMIRIS will only be available through a REMS and under the ULTOMIRIS REMS, providers must enroll in the program.”*

#### **Beurteilung durch ausländische Institute**

**IQWiG: Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäss § 35a SGB V: Stand 30.10.2019<sup>11</sup>**

<sup>10</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761108s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761108s023lbl.pdf)

<sup>11</sup> [https://www.iqwig.de/download/a19-59\\_ravulizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-59_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)



Tabelle 8: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmass des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität <sup>b</sup>  | Eculizumab <sup>c</sup>                     | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden   |   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Es lagen nur Daten für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität übertragen werden können.</p> <p>c: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |   |   |

#### G-BA: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab (6. Februar 2020)<sup>12</sup>:

„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisierten, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In die Studie wurden ausschliesslich therapie-naive Patienten eingeschlossen. Somit liegen für Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, keine Daten vor. In der vorgelegten Studie traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.“

«Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 302 auf Basis einer randomisierten, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In den vorgelegten Studien traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. In Bezug auf die Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30. Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.“

#### NICE: Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria ID1457: 19. Mai 2021<sup>13</sup>:

<sup>12</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/#dossier>

<sup>13</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA698/chapter/1-Recommendations>

*“Ravulizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in adults:*

- with haemolysis with clinical symptoms suggesting high disease activity, or*
- whose disease is clinically stable after having eculizumab for at least 6 months, and*
- the company provides it according to the commercial arrangement.*

*Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria is currently treated with eculizumab infusions every 2 weeks. Clinical trial evidence shows that ravulizumab is similarly as effective as eculizumab and is just as safe. Ravulizumab is given less often than eculizumab so there is some benefit on quality of life. Also, it may save costs because people need to have it less often. Ravulizumab is as effective and costs less than eculizumab, so it is recommended as an option for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.*

*The company has a commercial arrangement. This makes ravulizumab available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount. ”*

SMC ravulizumab (ULTOMIRIS)<sup>14</sup>:

*“Indication under review: for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH):*

- In patients with haemolysis with clinical symptoms indicative of high disease activity*
- In patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months.*

*SMC restriction: under the advice of the national PNH service.*

*In two open-label, randomised, phase III studies, ravulizumab was non-inferior to another complement inhibitor across a range of relevant outcomes assessing the control of haemolysis.*

*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 ”*

NCPE Ravulizumab (ULTOMIRIS). HTA ID: 19054 ; May 2020 <sup>15</sup>:

*“The NCPE recommends that ravulizumab (ULTOMIRIS), for the treatment of adult patients with PNH, be considered for reimbursement provided certain conditions are met\*. These are that the cost of ravulizumab should not exceed any eculizumab products currently available or anticipated to be available in the near future. A price premium over eculizumab is not justified given that both treatments appear to have similar efficacy. In addition, ravulizumab did not demonstrate an improvement in treatment-related burden compared with eculizumab in clinical trials.”*

HAS Commission de la Transparence ; Avis 16 septembre 2020<sup>16</sup>:

*“Place dans la stratégie thérapeutique :*

*ULTOMIRIS (ravulizumab) est un nouvel inhibiteur du complément qui a démontré une efficacité non-inférieure à celle de SOLIRIS (eculizumab) en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel, aussi bien chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qu'en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Il n'y a à ce jour aucun bénéfice démontré d'ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) en termes d'efficacité ou de tolérance, notamment sur le risque de survenue d'événements thromboemboliques, cause majeure de décès dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Ce nouveau médicament présente l'avantage d'un schéma d'administration plus espacé que celui de SOLIRIS (eculizumab), avec une perfusion toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines (durée minimale de 1,7 à 2,7 heure(s) pour ravulizumab et durée de 25 à 45 minutes pour eculizumab). Il est*

<sup>14</sup> <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/>

<sup>15</sup> <http://ncpe.ie/wp-content/uploads/2022/05/Ravulizumab-fro-PNH-Plain-English-Summary-HTA-ID-19054.pdf>

<sup>16</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3202251/en/ultomiris-ravulizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202251/en/ultomiris-ravulizumab)

ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec ULTOMIRIS (ravulizumab) en comparaison à SOLIRIS (eculizumab), bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxysmique nocturne :

- Naïfs d'inhibiteur du complément,
- Ou en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

La Commission rappelle que le ravulizumab (ULTOMIRIS) n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. [...]"

### **CADTH Reimbursement Recommendation ; Ravulizumab (ULTOMIRIS) ; March 2022 Volume 2 Issue 3:<sup>17</sup>**

"CADTH recommends that ULTOMIRIS should be reimbursed by public drug plans for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) if certain conditions are met.

*Which Patients Are Eligible for Coverage?*

ULTOMIRIS should only be covered to treat patients who meet existing reimbursement criteria for a similar drug, eculizumab, for the treatment of PNH. Patients already receiving eculizumab for treatment of PNH are eligible to switch to ULTOMIRIS as long as they still have a good response to treatment with eculizumab.

*What Are the Conditions for Reimbursement?*

ULTOMIRIS should be reimbursed in a similar way to eculizumab for PNH. Also, the cost of treatment with ULTOMIRIS should not be more than the cost of treatment with eculizumab.

*Why Did CADTH Make This Recommendation?*

- Evidence from 2 clinical trials showed that ULTOMIRIS is no worse than eculizumab in controlling hemolysis (destruction of red blood cells) within blood vessels and removing the need for blood transfusions.
- Although IV infusions of ULTOMIRIS are less frequent than for eculizumab (every 8 weeks instead of every 2 weeks), there was not enough evidence to show that health-related quality of life is better with ULTOMIRIS than with eculizumab.
- There is no evidence to suggest ULTOMIRIS is more effective than eculizumab in treating PNH. Therefore, ULTOMIRIS should be priced so that the cost of treatment is no more than the cost of treatment with eculizumab.
- If the actual price of eculizumab for the participating drug plans is 1% less than the current public list price, ULTOMIRIS would be more costly than eculizumab, and a price reduction would be required.
- Based on public list prices, the 3-year budget impact is \$13,180,849."

### **Expertengutachten**

Es wurden keine Expertengutachten eingereicht.

### **Medizinischer Bedarf**

"Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch für die unbehandelte Erkrankung sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischen und atypischen Lokalisationen sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von subklinisch mild, bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist (sind) eine (oder mehrere) erworbene somatische Mutation(en) im Phosphatidylinositol-Glycan-Klasse-A (PIG-A-) Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

<sup>17</sup> <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten (Pat.) wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Bei symptomatischen Pat. hat die Entwicklung einer gezielten medikamentösen Inhibition der terminalen Komplement-Kaskade eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie die Möglichkeit erbracht, krankheitsbedingte Komplikationen therapeutisch zu unterbinden. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist damit die Überlebenszeit der Pat. mit hämolytischer PNH heute signifikant verbessert. Der erste terminale Komplement-Inhibitor Eculizumab wurde im Jahr 2007 zugelassen, gefolgt von Ravulizumab 2019 sowie Crovalimab 2024. Mit Pegcetacoplan ist 2021 der erste proximale Komplement-Inhibitor verfügbar geworden. Im Jahr 2024 kommen nach Zulassung auch Danicopan und Iptacopan zur Anwendung. Weitere unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Komplement-Inhibition in Anwendung befinden sich noch in klinischer Testung.”<sup>18</sup>

**Zusammenfassung und Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Durch eine Verlängerung der klinischen terminalen Halbwertszeit von Ravulizumab können die Infusionsintervalle in der Erhaltungstherapie von einer Infusion alle 2 Wochen mit Eculizumab auf eine Infusion alle 8 Wochen mit Ravulizumab erhöht werden. Einen Zusatznutzen von Ravulizumab vs. Eculizumab bezüglich der Wirksamkeit ist nicht belegt. Die verlängerte Halbwertszeit von Ravulizumab erschwert u.U. die medizinische Betreuung von potentiellen UAW. Patienten, die trotz einer Vorbehandlung mit Eculizumab eine hohe Krankheitsaktivität aufzeigen, wurden in den Studien nicht betrachtet. Bei diesen Patienten ist der Nutzen von Ravulizumab unklar.

**4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation PNH bei Erwachsenen mit SOLIRIS für ULTOMIRIS Inf Konz 300 mg/ 3 ml, 1 Durchstechflasche zu 3 ml und dabei auf Basis der 5-Jahrestherapiekosten:

| Präparat, Form, Stärke, Packung        | Wirkstoff     | FAP <sup>1</sup> [Fr.] | Dosierung <sup>2</sup> | mg / 5 J             | davon Verwurf [mg] | Anz. Pck | Kosten (5 J) FAP [Fr.] |
|--|---------------|------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|----------|------------------------|
| ULTOMIRIS Inf, 300mg / 3ml, 1 Durchstf | Ravulizumabum | 0.00                   | 2700mg / 2 Wo, 2 Wo    | 109'427.30           | 0.00               | 364.76   | 0.00                   |
|  |               |                        | 3300mg / 8 Wo, 4.962 J |                      |                    |          |                        |
| SOLIRIS Inf, 300mg / 30ml, 1 Durchstf  | Eculizumabum  | 3744.78                | 600mg / Wo, 4 Wo       | 117'914.68           | 0.00               | 393.05   | 1'471'881.77           |
|  |               |                        | 900mg / 2 Wo, 4.923 J  |                      |                    |          |                        |
|  |               |                        |                        | TQV Niveau [Fr.]     |                    |          | 1'471'881.77           |
|  |               |                        |                        | TQV Preis / mg [Fr.] |                    |          | 13.45                  |
|  |               |                        |                        | TQV Preis [Fr.]      |                    |          | 4'035.23               |

<sup>1</sup> beantragter oder gelisteter FAP [Fr.] per 06.08.2025  
<sup>2</sup> Mittlere tägliche Dosierung bei Erwachsenen gem. Fachinformation

**Ausführungen zum TQV:**

- Laut Handbuch betreffend die Spezialitätenliste (SL) und die Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) vom 1. Januar 2025 wird bei Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 73 kg gerechnet. Laut Auszug vom 06. Dezember 2024 aus dem “Swiss SOLIRIS and ULTOMIRIS Reimbursement Registry for PNH patients - 144-months follow-up report” betrug das durchschnittliche Körpergewicht aller Frauen, die ULTOMIRIS nach SOLIRIS erhielten, (n=19) 63.7± 13.1 kg und bei allen Männern (n=15) 75.5 ± 11.1 kg. Bei Patienten, welche von Anfang an ULTOMIRIS erhielten, betrug das Gewicht bei den Frauen 68.3 ± 21.4 und bei den Männer 77± 9.0. Es wird entsprechend mit der Dosierung für ≥ 60 kg bis < 100 kg gerechnet.
- Aufgrund der linearen Preisbildung wird mit der kleinsten Packung und der niedrigsten Dosisstärke gerechnet.
- Aufgrund der laut Fachinformation empfohlenen Therapiedauer über die gesamte Lebensdauer werden zur Berechnung des TQV 5-Jahrestherapiekosten mit Berücksichtigung der Dosierungen in der Initial- und Erhaltungsphase berücksichtigt.
- Per 1. August 2024 wurde der FAP von SOLIRIS auf Fr. 3'744.78 festgelegt. Ein Patent (EP0758904) von SOLIRIS war gemäss den Angaben der Zulassungsinhaberin bis am 1. Mai 2020 in Kraft. Eine Überprüfung nach Patentablauf durch das BAG wurde bisher nicht

<sup>18</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlige-haemoglobinurie-pnh>

durchgeführt. Es ist bisher auch kein Biosimilar von SOLIRIS in der SL aufgeführt. Basierend auf den Wirksamkeitsdaten, welche keine Überlegenheit von ULTOMIRIS versus SOLIRIS in der Indikation PNH zeigen, gibt es aus Sicht des BAG keinen Grund, warum ULTOMIRIS teurer werden sollte als SOLIRIS. Es wird entsprechend der aktuelle FAP von SOLIRIS berücksichtigt. Aufgrund der Preisparität zu SOLIRIS und da Eculizumab Biosimilars (BEKEMV und EPYSQLI) vom TQV ausgeschlossen wurden, da Sie noch nicht von Swissmedic zugelassen sind, sieht das BAG vor, den Preis von SOLIRIS nach Patentablauf und somit den aktuellen FAP zu verwenden.

- ASPAVELI und FABHALTA werden vom TQV ausgeschlossen, da sie laut Limitierung erst bei Patienten vergütet werden, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor angesprochen haben.
- VOYDEYA wird vom TQV ausgeschlossen, da es nur als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zugelassen ist und momentan nicht auf der SL gelistet ist.
- PIASKY wird vom TQV ausgeschlossen, da es momentan nicht auf der SL gelistet ist.
- Laut Handbuch (C.2.3.5): Als Therapiedauer für ein Jahr wird mit 365 Tagen gerechnet, für einen Monat mit 365 Tage / 12 = 30.41667 Tagen. Eine mehrjährige Therapiedauer umfasst in der Regel die Anzahl Jahre mal 365 Tage. Somit entsprechen 5 Jahren gerundet 260.71 Wochen.
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 12. August 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.94/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1263/DKK und Fr. 0.0.836/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

|   | APV (FAP)   |
|---|---|
| 1 Durchstechflasche zu 30 ml, 300 mg/30 ml  | Kein Formular eingereicht (wird gemäss ZI abgelistet) |
| 1 Durchstechflasche zu 3 ml, 300 mg/3 ml    | Fr. 4'308.92  |
| 1 Durchstechflasche zu 11 ml, 1'100 mg/11ml | Fr. 15'746.08   |

- mit hälftiger Gewichtung von APV und TQV jedoch maximal zum Preisniveau von SOLIRIS. Unter hälftiger Gewichtung von APV und TQV ergibt sich in der Hauptindikation PNH ein FAP für ULTOMIRIS, 1 Durchstechflasche zu 30 ml, Inf Konz. 300 mg/30 ml zu Fr. 4'172.08. Da das Preisniveau von SOLIRIS bei einem FAP von Fr.4'035.23 liegt (ergibt sich bezüglich den 5-Jahrestherapiekosten in der Indikation PNH mit SOLIRIS), welches tiefer liegt als die hälftige Summe aus APV und TQV, wird der FAP von Fr. 4'035.23 als wirtschaftlich erachtet,
- bezüglich der FAP der anderen Packungen/Dosisstärken wird eine lineare Preisgestaltung berücksichtigt,
- zu Preisen von:

|  | FAP           | PP            |
|--|---------------|---------------|
| 1 Durchstechflasche zu 30 ml, 300 mg/30 ml   | Fr. 4'035.23  | Fr. 4'181.19  |
| 1 Durchstechflasche zu 3 ml, 300 mg/3 ml     | Fr. 4'035.23  | Fr. 4'181.19  |
| 1 Durchstechflasche zu 11 ml, 1'100 mg/11 ml | Fr. 14'795.84 | Fr. 15'221.57 |

- 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  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  (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 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  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  [ULN des LDH Spiegels: 246 U/L] sowie kein LDH Wert  $> 2 \times \text{ULN}$  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](mailto:marketaccess_art71@alexion.com). Das BAG kann diese Daten auf Anfrage bei der Zulassungsinhaberin einfordern.

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

### **Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit atypischem Hämolytisch Urämischem Syndrom (aHUS)**

ULTOMIRIS wird vergütet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischem 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)  $> 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

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 Kostengutsprachege such dokumentiert werden:*

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

*I. Thrombozytenverbrauch (definiert als Thrombozytenzahl < 150 x 10<sup>9</sup>/l oder Senkung der Thrombozytenzahl um > 25 % im Vergleich zum Vorbefund) UND*

*II. Hämolyse (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 (ADAMTS13)-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 erythematodes, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Sklerodermie, ADAMTS13 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-Kostengutsprachegesuchen (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](mailto: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 PNH. 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 PNH 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 PNH des bisherigen Registers «Swiss Soliris Reimbursement Registry (SSRR)» innerhalb eines Jahres in das Internettool des europäischen IPIG-Registers zu übertragen. Sobald die Übertragung vollendet ist, muss diese dem BAG bestätigt werden.

- Die Zulassungsinhaberin hat auf Anfrage des BAG, im Rahmen der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre, die Anzahl Patienten, sowie deren Therapiedauer mit ULTOMIRIS in der Indikation PNH auf Basis der durch die Zentren erfassten Daten zu melden.