

NUB Antrag 2021 / 2022

Ravulizumab

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Ravulizumab

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Ultomiris®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

Ja Nein ankreuzen

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Ja Nein ankreuzen

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkmechanismus

Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG2/4K-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiiierende Untereinheit des terminalen Komplementkomplexes [C5b 9]) hemmt. Damit wird die Bildung des Membranangriffs-Komplexes C5b 9 und eine dadurch resultierende komplementvermittelte Hämolyse verhindert. Ravulizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Bei PNH-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse durch die Behandlung blockiert.

Bei aHUS -Patienten wird ebenfalls die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung blockiert und somit die daraus resultierende komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie (TMA) verhindert.

Bei Patienten mit refraktärer gMG (erwartete Zulassungserweiterung) wird der Ausfall der neuromuskulären Übertragung durch die komplementvermittelte Lyse und Entzündung an der neuromuskulären Endplatte verhindert.

Hintergrund PNH

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene, erworbene hämatologische Erkrankung des blutbildenden Knochenmarks, welche bei ca. 16/1 Million Einwohner auftritt (Inzidenz von 1,3 Fälle/1 Million Einwohner).. Charakteristisch sind, neben einer intravasalen Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastischer Anämie) reichen kann.

Hintergrund aHUS

Das atypische Hämolytisch-Urämische Syndrom (aHUS) ist eine seltene Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 1-2 Fällen/ Million Einwohner. aHUS wird durch eine unkontrollierte Komplementaktivierung verursacht.

Daraus resultiert eine fortschreitende Schädigung des Endothels, was Thrombosen, Thrombozytopenie,

NUB-Musteranfrage Ravulizumab

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](http://www.dgho.de)

www.dgho.de

Seite 1 von 6

Version DGHO NUB Antrag 22-84 Ravulizumab Stand 2021-09-24 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Ravulizumab

Hämolyse und Endorganschädigungen nach sich zieht. Diesen Prozess bezeichnet man als thrombotische Mikroangiopathie (TMA). Die für aHUS charakteristischen klinischen Symptome sind Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie und die Beteiligung von einem oder mehreren Organen, wobei am häufigsten die Nieren betroffen sind

Klinische Wirksamkeit PNH

Die Wirksamkeit von Ravulizumab bei Patienten mit PNH wurde in zwei offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-3-Studien untersucht:

- Im Phase-3-Studien-Programm mit 441 klinisch diversen PNH-Patienten wurde Ravulizumab (Verabreichung alle 8 Wochen) gegenüber Eculizumab (Verabreichung alle 2 Wochen) verglichen und es konnte bei allen primären und sekundären Endpunkten eine statistische Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab erzielt werden. Das Sicherheitsprofil von Ravulizumab war in diesem Phase-3-Studienprogramm mit Eculizumab vergleichbar.

Klinische Wirksamkeit aHUS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit aHUS wurde in einer multizentrischen, einarmigen klinischen Phase-3 Studie bei Patienten mit dokumentiertem aHUS, die vor dem Eintritt in diese Studie noch keine Behandlung mit einem Komplement- Inhibitor erhalten hatten und Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) aufwiesen, untersucht. Vor Studienbeginn befanden sich 48,2% der Patienten über eine mittlere Dauer von 10 Tagen in intensivmedizinischer Behandlung. In dieser Studie konnte mit der Gabe von Ravulizumab alle 8 Wochen eine rasche Verbesserung hämatologischer und renaler Endpunkte erreicht werden, ohne unerwartete unerwünschte Ereignisse.

Die Anwendung von Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten zur Behandlung eines aHUS wird durch die Ergebnisse einer klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen untermauert. Bei dieser pädiatrischen Studie handelt es sich um eine 26-wöchige, fortlaufende, multizentrische, einarmige Phase-3-Studie an Kindern und Jugendlichen. Es wurden Patienten ohne Eculizumab-Vorbehandlung mit der dokumentierten Diagnose eines aHUS und Anhaltspunkten für eine TMA in die Studie aufgenommen. Außerdem wurden Patienten, die von Eculizumab zu Ravulizumab wechselten und eine dokumentierte aHUS-Diagnose mit Anzeichen einer TMA und stabilem Ansprechen auf die Eculizumab-Behandlung aufwiesen, in die Studie aufgenommen. In dieser Studie mit pädiatrischen aHUS-Patienten, die Ravulizumab gewichtsbasiert alle 4–8 Wochen erhielten, zeigten sich ebenfalls verbesserte hämatologische und renale Outcomes ohne unerwartete Sicherheitssignale.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in folgender Tabelle dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei Erwachsenen.

Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab

Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)	Dosierungsintervall
≥ 40 bis < 60	2400	3000	alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100	2700	3300	alle 8 Wochen

NUB-Musteranfrage Ravulizumab

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 6

Version DGHO NUB Antrag 22-84 Ravulizumab Stand 2021-09-24 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Ravulizumab

≥ 100	3000	3600	alle 8 Wochen
-------	------	------	---------------

Dosierung für Kinder und Jugendliche mit aHUS
Kinder und Jugendliche mit aHUS und einem Körpergewicht ≥ 40 kg werden gemäß den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene behandelt. Die nach dem Körpergewicht bemessenen Dosen und Dosierungsintervalle für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg sind in folgender Tabelle gezeigt:

Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg

Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)	Dosierungsintervall
≥ 10 bis < 20	600	600	alle 8 Wochen
≥ 20 bis < 30	900	2100	alle 8 Wochen
≥ 30 bis < 40	1200	2700	alle 8 Wochen

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-00c.d

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

Für die Gabe eines monoklonalen Antikörpers wird zusätzlich der Kode 8-547.0 verschlüsselt.

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (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.

Die Zulassung für die Behandlung von Kindern mit PNH ab einem Körpergewicht von 10 kg wurde im September 2021 erteilt.

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

Die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis wird für Q3 2022 erwartet.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Supportive Therapieoptionen können den Krankheitsprogress der PNH nicht hemmen und sogar mit zusätzlichen Risiken einhergehen. Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt die einzige potenziell kurative Therapie der PNH dar, ist aber bei einem großen Anteil der PNH-Patienten kontraindiziert und mit signifikanter Morbidität und Mortalität assoziiert.

Ravulizumab löst im Wesentlichen das Vorgängermedikament Eculizumab in der gleichen Indikation ab, welches häufiger appliziert werden muss. Vor Einführung von Eculizumab standen nur begrenzte Therapieoptionen zur Behandlung von aHUS zur Verfügung. Darunter zählen Plasmainfusion und Plasmaaustausch, sowie Dialyse und Nierentransplantation. Die zugrundeliegende Ursache der Komplementdysregulation konnte erstmals mit Eculizumab kausal behandelt werden.

NUB-Musteranfrage Ravulizumab

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 3 von 6

Version DGHO NUB Antrag 22-84 Ravulizumab Stand 2021-09-24 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Ravulizumab

Eculizumab wird seit 2016 als bewertetes Zusatzentgelt (ZE 154) vergütet.

Die Einführung des terminalen Komplementinhibitors Eculizumab 2007 veränderte den Versorgungsstandard in der PNH. In Phase-3-Studien bei Patienten mit PNH (TRIUMPH und SHEPHERD) wurde Eculizumab mit einem raschen und anhaltenden Rückgang der intravasalen Hämolyse, einem geringeren bzw. entfallenden Transfusionsbedarf und einer Besserung der Anämie assoziiert. Zusätzlich war die Therapie mit Eculizumab im Vergleich mit historischen Kontrollpatienten, die eine supportive Therapie erhielten, mit signifikant längeren Überlebensraten assoziiert und die Häufigkeit von Thromboembolien signifikant reduziert.

Das Dosierungsschema von Eculizumab zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase (600 mg als intravenöse Infusion, einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen), an die sich eine Erhaltungsphase anschließt (900 mg als intravenöse Infusion ab Woche 5, dann alle 14 Tage).

Eculizumab ist die erste zugelassene (FDA, EMA) Therapie für Erwachsene und Kinder mit aHUS, die die komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie (TMA) inhibiert.

Die Wirksamkeit von Eculizumab bei der Behandlung des aHUS wurde aus den Daten von 100 Patienten in vier prospektiven kontrollierten klinischen Studien, drei bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) und einer bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (C10-003) sowie bei 30 Patienten in einer retrospektiven Studie (C09-001r) ermittelt.

Eculizumab wurde mit einer Reduktion der terminalen Komplementaktivität, einer Verbesserung der hämatologischen Parameter, sowie einer Reduktion der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, assoziiert. Unter Behandlung mit Eculizumab verbesserte sich außerdem die Nierenfunktion anhaltend, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und eine Dialysepflicht konnte häufig beendet werden. Die Therapie wurde weiterhin mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) assoziiert.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Ravulizumab wurde im Juli 2019 von der Europäischen Kommission zugelassen.

Ravulizumab stellt eine langwirksame Therapie dar, die nur alle 8 Wochen (Q8W) intravenös verabreicht werden muss. Für die Patienten bedeutet dies, dass sie nur 6-7 Infusionen pro Jahr unter Ravulizumab anstatt 26 im Vergleich unter Eculizumab benötigen.

Eculizumab als ebenfalls für die PNH zugelassenes Medikament ist alle zwei Wochen intravenös zu verabreichen. Der Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse ist in der Ravulizumab-Gruppe deutlich geringer als in der Eculizumab-Gruppe (

Die Behandlung mit Ravulizumab bietet erwachsenen und pädiatrischen aHUS-Patienten Vorteile durch die Verlängerung des Infusionsintervalls. In der Erhaltungsphase ist eine Gabe einmal alle 8 Wochen (bei einem Körpergewicht < 20kg alle 4 Wochen) ausreichend. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ravulizumab war dabei in den Phase-3-Studien mit erwachsenen, sowie pädiatrischen aHUS Patienten vergleichbar mit dem von Eculizumab.

Ravulizumab erhielt für 2021 den NUB-Status 1 (Position 75 auf der NUB-Liste des InEK).

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

NUB-Musteranfrage Ravulizumab

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](http://www.dgho.de)

www.dgho.de

Seite 4 von 6

Version DGHO NUB Antrag 22-84 Ravulizumab Stand 2021-09-24 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Ravulizumab

In der Indikation PNH Juli 2019; in der Indikation aHUS Juni 2020

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

PNH 02.07.2019; aHUS 26.06.2020

Entsprechende Zulassungserweiterungen bei PNH bei Kindern September 2021.

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Unbekannt, da neu eingeführt; ähnliche Anzahl wie bei der Anwendung von Eculizumab zu erwarten. Eine NUB-Anfrage für 2021 wurde von 281 Krankenhäusern gestellt.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Die Dosis von Ravulizumab beträgt bei einem Patienten mit einem Gewicht von 60 bis 99 kg 2700 mg in der Initialphase und 3300 mg alle 8 Wochen in der Erhaltungsphase. Durch die langen Intervalle zwischen den Behandlungen wird in der Regel pro stationären Aufenthalt nur eine Gabe erforderlich sein, allenfalls die Initial- und erste Erhaltungsdosis (Abstand 14 Tage) könnten auch in einem Aufenthalt gegeben werden. Ravulizumab ist 2022 in diesen zwei Dosierungen erhältlich (Preise jeweils Lauer Taxe AVP, brutto).

- Ravulizumab 300 mg/3 ml Der Preis pro Ampulle beträgt 5.265,85 € = 17,55 € / mg
 - Ravulizumab 1100 mg/11 ml. Der Preis pro Ampulle beträgt 19.280,92 € = 17,52 € / mg
- Daraus resultieren Kosten bei einem Körpergewicht zwischen 60 und 100kg von ca. 47.392 € für die Initialtherapie (2700mg mit 9 x 300 mg Ampullen) und 57.842 € für jede Erhaltungstherapie (3300 mg mit 3 x 1100 mg Ampullen).

Vergleich der Kosten in der Erhaltungsphase PNH Ravulizumab: alle 8 Wochen 1x = 57.842 €
Eculizumab: 4x innerhalb von 8 Wochen: 900mg Eculizumab pro Infusion kosten 3x 5.877,61€,
4 Erhaltungsdosen somit 70.531,32 €.

Vergleich der Kosten in der Erhaltungsphase aHUS Ravulizumab: alle 8 Wochen 1x = 57.842 €
Eculizumab: 4x innerhalb von 8 Wochen: 1200mg Eculizumab pro Infusion kosten 4x 5.877,61€
4 Erhaltungsdosen somit ca. 94.041€.

Eculizumab wird über ein bundeseinheitliches ZE (ZE154) vergütet.

NUB-Musteranfrage Ravulizumab

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 5 von 6

Version DGHO NUB Antrag 22-84 Ravulizumab Stand 2021-09-24 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Ravulizumab

Personalkosten:
ca. 30 Pflegeminuten und ca. 30 Arztminuten pro Applikation

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

L27Z
Q61
Q63

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Ravulizumab wurde im Jahr 2019 zugelassen und ist seit dem Jahr 2020 in Deutschland auf dem Markt. Für das Datenjahr 2020 könnten aus den Kalkulationshäusern erste Kostendaten für den Einsatz vorliegen, sehr wahrscheinlich aber nicht in ausreichendem Umfang, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 zu ermöglichen.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 47.000 bis 58.000 € pro Applikation können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden und Ravulizumab ist bisher im ZE Katalog nicht enthalten.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Schieflage in der/den betroffenen DRG. Das bisher eingesetzte Eculizumab ist seit 2016 als ZE vergütet (ZE 154).

In der Regel werden Behandlungen bei PNH in der Basis- DRG Q61 (bei Kindern unter 16 Jahren in Q63) abgebildet. Die 2020 dazugekommene Zulassung bei aHUS führt in die DRG L27Z. In den DRGs Q61 und Q63 sind laut G-DRG-Report-Browser 2021 Medikamentenkosten zwischen ca. 170 und 440 Euro abgebildet, was zur sachgerechten Vergütung von Ravulizumab nicht annähernd ausreichend ist.