

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Artesunat (schwere Malaria, ab Geburt)

Vom 17. April 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B.	Bewertungsverfahren.....	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
2.1	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29

5.1	Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen	29
5.2	Stellungnahme der Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd	35
D.	Anlagen	65
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	65

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan

Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Artesunat zur initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen somit durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). Gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs. Für den Wirkstoff Artesunat erfolgte dies am 1. November 2024. Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Nutzenbewertungsdossier eingereicht. Damit wurden dem G-BA die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht vorgelegt.

Gemäß § 5 Absatz 8 Satz 2 i.V.m. Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV ergibt sich daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind.

Der G-BA hat eine Nutzenbewertung einschließlich der Therapiekosten und der Patientenzahlen erstellt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Artesunat (Artesunate Amivas) gemäß Fachinformation

Artesunate Amivas wird angewendet zur initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern. Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antimalariamitteln sollten beachtet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. April 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Artesunat wie folgt bewertet:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Artesunat kein Nutzenbewertungsdossier eingereicht. Somit wurden dem G-BA die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht vorgelegt.

Gemäß § 5 Absatz 8 Satz 2 i.V.m. Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV ergibt sich daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Artesunat im Anwendungsgebiet:

„Artesunate Amivas wird angewendet zur initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern.“

Artesunat zur initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Nutzenbewertungsdossier eingereicht. Somit wurden dem G-BA die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht vorgelegt.

Gemäß § 5 Absatz 8 Satz 2 i.V.m. Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV ergibt sich daher für den Wirkstoff Artesunat ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Malaria in Deutschland wurden die Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG), die dem Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand 15. Mai 2024 übermittelt wurden¹, herangezogen. Daraus geht hervor, dass für das Jahr 2023 insgesamt 985 Fälle von Malaria gemeldet wurden (Labornachweis

¹ [Epidemiologisches Bulletin \(Ausgabe 45, 2024\) des Robert Koch Instituts \(Stand 7.11.2024\)](#)

durch Mikroskopie, Nukleinsäurenachweis oder Antigentest; bei Meldungen gemäß § 7 Absatz 3 IfSG zusätzlich Hauptwohnsitz des Falls nicht im Ausland). In 886 Fällen lagen Angaben zur Erregerspezies (90 % aller Fälle) vor. Der Anteil an Infektionen mit dem Erreger *Plasmodium falciparum*, welcher die Hauptursache für die schwere Form der Malaria darstellt, lag dabei im Jahr 2023 bei 84,4 %.

Unter Berücksichtigung der Angaben im European public assessment report (EPAR)² von Artesunat liegt der Anteil der schweren Malariafälle in Europa jedoch bei lediglich 10 % der Gesamtfallzahl der Malariainfektionen. Unter der Annahme, dass dies ebenfalls auf Deutschland übertragbar ist, ergibt sich - abweichend von der in der Nutzenbewertung dargestellten Anzahl an Patientinnen und Patienten - eine Anzahl von ca. 99 Patientinnen und Patienten, die für die Behandlung mit Artesunat in Frage kommen. Diese Anzahl ist jedoch mit gewissen Unsicherheiten behaftet, da für den Anteil der schweren Malariafälle nur gesamteuropäische, nicht aber für Deutschland spezifische Angaben verfügbar sind. Unter Berücksichtigung des Anteils gesetzlich krankenversicherter Patientinnen und Patienten ergibt sich insgesamt eine Anzahl von ca. 87 Patientinnen und Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Artesunate Amivas (Wirkstoff: Artesunat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Artesunat sollte durch in der Therapie von schwerer Malaria erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2025).

Behandlungsdauer:

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

²https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf

Artesunate Amivas wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation durch intravenöse Injektion (24 mg/kg Körpergewicht (KG)) nach 0, 12 und 24 Stunden angewendet. Nach mindestens 24 Stunden (3 Dosen) Behandlung mit Artesunate Amivas können Patientinnen und Patienten, die die orale Behandlung nicht vertragen, die intravenöse Behandlung mit 2,4 mg/kg KG einmal alle 24 Stunden (ab 48 Stunden nach Beginn der Behandlung) fortsetzen. Der tatsächliche Verbrauch kann daher patientenindividuell unterschiedlich sein und 3 Dosen übersteigen.

Die Behandlung mit Artesunate Amivas sollte abgesetzt werden, sobald die Patientinnen und Patienten eine orale Behandlung vertragen. Nach Absetzen von Artesunate Amivas sollten alle Patientinnen und Patienten einen vollständigen Behandlungszyklus mit einem geeigneten oralen Kombinationsregime zur Behandlung von Malaria erhalten.

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Artesunat	Alle 12 Stunden (mind. 3 Behandlungen)	1	1	1

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes ab Geburt: 3,46 kg³, durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen 18 Jahre und älter: 77,7 kg⁴).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für das zu bewertende Arzneimittel Artesunate Amivas wird der Verbrauch entsprechend den Angaben der Fachinformation dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Artesunat					

³ [Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland \(KiGGS\), 2. erweiterte Auflage, 2013](#)

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Kinder (Neugeborene)	2,4 mg/kg	3 x 8,3 mg = 24,9 mg	3 x 110 mg	1	3 x 110 mg
Erwachsene (18 Jahre und älter)	2,4 mg/kg	3 x 186,5 mg = 559,4 mg	6 x 110 mg	1	6 x 110 mg

Kosten:

Artesunate Amivas ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Artesunat 110 mg	2 PLI	3 200 €	608 €	3 808 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung				

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Artesunat(Artesunat Amivas); Artesunate Amivas 110 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: April 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo kein Dossier zur Nutzenbewertung von Artesunat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Februar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. März 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. April 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. März 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. März 2025 2. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Artesunat (schwere Malaria, ab Geburt)

Vom 17. April 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. April 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. April 2025 (BAnz AT 12.05.2025 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Artesunat wie folgt ergänzt:**

Artesunat

Beschluss vom: 17. April 2025

In Kraft getreten am: 17. April 2025

BA nz AT 21.05.2025 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Januar 2024):

Artesunate Amivas wird angewendet zur initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern. Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antimalariamitteln sollten beachtet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. April 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Artesunat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Artesunat:

Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

circa 87 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Februar 2025), sofern nicht anders indiziert.

Artesunate Amivas (Wirkstoff: Artesunat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Artesunat sollte durch in der Therapie von schwerer Malaria erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Artesunat	7 616,00 € – 11 424,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. April 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder ab Geburt und Erwachsene mit schwerer Malaria (zur initialen Behandlung)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. April 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 21.05.2025 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Artesunat zur initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Nutzenbewertungsdossier eingereicht. Somit wurden dem G-BA die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht vorgelegt.

Die Nutzenbewertung des G-BA, einschließlich der Angaben zu Therapiekosten und Patientenzahlen, wurde am 3. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zur der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung, einschließlich der Angaben zu Therapiekosten und Patientenzahlen, sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Artesunat (schwere Malaria, ab Geburt) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Artesunat (schwere Malaria, ab Geburt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Artesunat
- **Handelsname:** Artesunate Amivas
- **Therapeutisches Gebiet:** Malaria (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amivas Ireland Ltd
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.02.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.02.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug);
Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier eingereicht.

Dossier

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.02.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 173,90 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 209,62 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1148/>

03.02.2025 - Seite 1 von 3

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.02.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.03.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.03.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.02.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Artesunat - 2024-11-01-D-1135*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.03.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. März 2025 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Artesunat**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd	24.02.2025
Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen	15.02.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd						
Hr. Dr. Aranyosy (Ecker+Ecker)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Smith (Amivas)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. van der Vlugt-Meijer (Ace)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Jakob (Ace)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen						
Hr. Prof. Dr. Ramharter	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Bélard	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Datum	24. Februar 2025
Stellungnahme zu	Artesunat (Artesunate Amivas®)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Wie sieht/sah der Versorgungsalltag von Patienten mit komplizierter Malaria in DE aus? • Welche Herausforderungen bestanden bei der Behandlung dieser Patienten vor Zulassung von Artesunate Amivas? • Gab es Patienten, die bislang unzureichend behandelt wurden?	
Lange Fassung Die schwere Malaria stellt einen medizinischen Notfall dar und ist mit hoher Letalität verbunden. Seit der Publikation der SEAQUAMAT-Studie im Jahre 2005 und später der AQUAMAT Studie sowie weiterer großer Phase III Studien ist die Überlegenheit von parenteralem Artesunat gegenüber der früheren Standardtherapie Chinin belegt.^{1,2,3} Die Therapie mit parenteralem Artesunat ist mit einem signifikant schnelleren parasitologischen Ansprechen, deutlich weniger Nebenwirkungen und einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert. Parenterales Artesunat wird daher in nationalen und internationalen Therapieempfehlungen klar als Erstlinientherapie der schweren Malaria empfohlen.⁴ Bisher stand zur Therapie der schweren Malaria mit parenteralem Artesunat in den meisten endemischen Ländern und in Europa ausschließlich ein Produkt zur Verfügung (ARTESUN), das in China produziert wurde. Dieses Produkt wurde nicht „Good Manufacturing Practice“ (GMP) konform hergestellt und konnte folgerichtig auch nicht in der EU zugelassen werden. Trotz der nicht konformen Herstellungsprozesse und der damit verbunden rechtlichen Herausforderungen wurde dieses Pro-	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dukt aus China dennoch in allen großen deutschen Therapiezentren importiert und verwendet, um eine state-of-the-art Behandlung komplizierter Malaria Fälle zu ermöglichen. Der Einsatz des chinesischen Produkts hat über die letzten 15 Jahre flächendeckend funktioniert und klinisch auch zu sehr guten Ergebnissen geführt, sodass Artesunat auch in der praktischen Umsetzung Chinin in der Therapie der schweren Malaria komplett abgelöst hat. Trotz der rechtlichen Risiken ist Artesunat daher heute die Standardtherapie in Deutschland.^{5,6,7} In den letzten Jahren wurde vom US-amerikanischen Walter Reed Army Institute in Zusammenarbeit mit der Pharmafirma Amivas ein GMP-konform hergestelltes Artesunat entwickelt. Dieses wurde erst von der FDA in den USA und später von der Europäischen Kommission für Europa zugelassen. Die Möglichkeit zur Behandlung komplizierter Malaria Fälle mit einem qualitativ hochwertigen und zuverlässigen Produkt wird von Seiten der Ärzteschaft und der zuständigen wissenschaftlichen Fachgesellschaft sehr begrüßt. Der Einsatz eines leitlinienkonformen Produkts bietet den Ärzten mehr rechtliche Sicherheit und bewahrt die behandelten Patienten vor der Gefahr, die mit dem Einsatz eines nicht GMP konform produzierten Produkts einhergehen. Gleichzeitig wirft die Preisgestaltung des neuen Produkts Fragen in Bezug auf die ökonomische Tragfähigkeit der Versorgung der schweren Malaria in Deutschland auf. Das neue Produkt scheint mehr als 3-fach teurer zu sein als die bisherigen nicht zugelassenen Alternativen. Schon jetzt	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden viele Patienten akut von Zentren, die Artesunat nicht lagernd haben, in Zentren transportiert, die mit der Therapie der schweren Malaria vertraut sind und die notwendigen Medikamente lagernd haben. Sollte die Therapie der schweren Malaria von einem ökonomischen Standpunkt aus nicht mehr kostentragend sein, könnte es durch den ökonomischen Druck letztlich zu einer Verschlechterung der klinischen Versorgung kommen, was bei einer Erkrankung mit hoher Letalität unbedingt vermieden werden muss. Die Preisgestaltung und die Erstattung im Rahmen von NUB-Verfahren oder anderer Prozesse wird daher eine wesentliche Rolle spielen, um allen Patienten rasch diese lebensrettende Therapie zukommen lassen zu können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG), Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial g (2005): Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*; 366(9487):717-25.
2. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, Bojang K, Olaosebikan R, Anunobi N, Maitland K, Kivaya E, Agbenyega T, Nguah SB, Evans J, Gesase S, Kahabuka C, Mtove G, Nadjm B, Deen J, Mwanga-Amumpaire J, Nansumba M, Karema C, Umulisa N, Uwimana A, Mokuolu OA, Adedoyin OT, Johnson WB, Tshefu AK, Onyamboko MA, Sakulthaew T, Ngum WP, Silamut K, Stepniewska K, Woodrow CJ, Bethell D, Wills B, Oneko M, Peto TE, von Seidlein L, Day NP, White NJ; AQUAMAT group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1647-57.
3. Kremsner PG, Adegnikaa AA, Hounkpatin AB, Zinsou JF, Taylor TE, Chimalizeni Y, Liomba A, Kombila M, Bouyou-Akotet MK, Mawili Mboumba DP, Agbenyega T, Ansong D, Sylverken J, Ogutu BR, Otieno GA, Wangwe A, Bojang KA, Okomo U, Sanya-Isijola F, Newton CR, Njuguna P, Kazungu M, Kerb R, Geditz M, Schwab M, Velavan TP, Nguetse C, Köhler C, Issifou S, Bolte S, Engleitner T, Mordmüller B, Krishna S. Intramuscular Artesunate for Severe Malaria in African Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016 Jan 12;13(1):e1001938.
4. Diagnostik und Therapie der Malaria. AWMF Leitlinienregister: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/042-001>
5. Bélard S, Kurth F, Winkler S, Graninger W, Ramharter M. Treatment of malaria in Austria: hazardous for patients or physicians? *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(17-18):598.
6. Kurth F, Develoux M, Mechain M, Malvy D, Clerinx J, Antinori S, Gjørup IE, Gascon J, Mørch K, Nicastri E, Ramharter M, Bartoloni A, Visser L, Rolling T, Zanger P, Calleri G, Salas-Coronas J, Nielsen H, Just-Nübling G, Neumayr A, Hachfeld A, Schmid ML, Antonini P, Lingscheid T, Kern P, Kapaun A, da Cunha JS, Pongratz P, Soriano-Arandes A, Schunk M, Suttorp N, Hatz C, Zoller T. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J*. 2017 Jan 31;16(1):57.
7. Bélard S, Brand J, Schulze-Sturm U, Janda A, von Both U, Tacoli C, Alberer M, Kempf C, Stegemann MS, Krüger R, Varnholt V, Blohm M, Reiter K, Zoller T, Suttorp N, Mall M, von Bernuth H, Gratopp A, Hübner J, Hufnagel M, Kobbe R, Kurth F. Intravenous Artesunate for Imported Severe Malaria in Children Treated in Four Tertiary Care Centers in Germany: A Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Nov;38(11):e295-e300.

5.2 Stellungnahme der Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Datum	24.Februar 2025
Stellungnahme zu	Artesunat (Artesunate Amivas®)
Stellungnahme von	<i>Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Hintergrund</u> Am 22.11.2021 hat der Wirkstoff Artesunat (Handelsname: Artesunate Amivas) eine zentrale Zulassung für die initiale Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern erhalten [1-3]. Aufgrund der Seltenheit der Malaria in Europa und Deutschland wurde Artesunate Amivas zudem ein Orphan-Drug-Status zugesprochen [4]. Der Zulassungsinhaber ist die Amivas Ireland Ltd (im Weiteren: Amivas). Am 01.05.2024 erhielt die Ace Pharmaceuticals BV (im Weiteren: Ace) die Vermarktungsrechte („authorized distributor“) an Artesunate Amivas für Deutschland (und weitere Länder). Zum 01.11.2024 wurde Artesunate Amivas in Deutschland in die „Lauer-Taxe“ aufgenommen. Daraufhin hat der G-BA ein Nutzenbewertungsverfahren begonnen (Verfahrensnummer: D-1135) und in diesem Zuge seine Nutzenbewertung am 03.02.2025 veröffentlicht. In dieser Nutzenbewertung attestiert der G-BA Artesunate Amivas aufgrund seines Orphan-Drug-Status einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Amivas und Ace möchten zunächst ihr Bedauern ausdrücken, dass zum maßgeblichen Zeitpunkt des Markteintritts nicht wie gefordert ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beim G-BA eingereicht wurde. Für beide Firmen ist das Nutzenbewertungsverfahren eine Neuheit. Aufgrund mangelnder Erfahrung in dem Prozess war es Ace nicht bekannt, dass die Listung in der „Lauer-Taxe“ ein Nutzenbewertungsverfahren auslöst. Zudem hat die Mitteilung des G-BA an Amivas mit dem Hinweis auf die Notwendigkeit der Einreichung eines Dossiers (vom 30.11.2021) die entsprechenden Verantwortlichen leider nicht erreicht.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Aspekte sollen explizit nicht als Entschuldigung bzw. Rechtfertigung für das nicht eingereichte Dossier dienen. Dennoch bitten Amivas und Ace im Hinblick auf den hohen medizinischen Bedarf bei der komplizierten Malaria um eine Berücksichtigung der vorliegenden klinischen Evidenz für das Orphan-Drug Artesunate Amivas. Die entsprechenden Ausführungen finden sich im weiteren Verlauf dieser Stellungnahme. <u>Vorliegendes Anwendungsgebiet: die schwere Malaria¹</u> Die Malaria ist eine der weltweit bedeutendsten Infektionskrankheiten, die in circa 100 tropischen und subtropischen Ländern vorkommt, wobei die Mehrheit der jährlichen 200 Millionen Infektionen und 600.000 Todesfälle in Afrika auftreten. In Deutschland, als Land außerhalb der tropischen und subtropischen Klimazonen, tritt eine Malaria nur bei Reiserückkehrern ohne eigenen Immunschutz aus einem endemischen Malariagebiet auf. Die Anzahl an importierten Malariafällen liegt bei maximal 1000 pro Jahr [5]. Bei der Malaria werden die Betroffenen durch einen Stich der Anophelesmücke mit dem Erreger <i>Plasmodium</i> infiziert, wobei es sich bei <i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Plasmodium ovale</i>, <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium malariae</i> und	

¹ Teilweise wird, z.B. im Rahmen der deutschen Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Malaria“, synonym von „komplizierter Malaria“ gesprochen. Zur Vereinheitlichung wird im Folgenden jedoch der Begriff „schwere Malaria“ verwendet.

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Plasmodium knowlesi</i> um die humanpathogenen Plasmodienarten handelt. Dabei unterscheiden sich die <i>Plasmodien</i> hinsichtlich der geografischen Verteilung, dem genauen Lebenszyklus und den ausgelösten Krankheitsverläufen. Grundsätzlich wird nach der Übertragung jedoch zunächst die menschliche Leber befallen, bevor die Erreger sich fortlaufend ungeschlechtlich überwiegend im Blutkreislauf des Menschen vermehren, wodurch Erythrozyten massiv geschädigt werden. <i>Plasmodium ovale</i> und <i>Plasmodium vivax</i> bilden zudem ruhende Formen (sog. Hypnozoiten) in der Leber, wodurch ein Wiederauftreten der Erkrankung auch nach langer Zeitmöglich ist. Abhängig vom Erreger unterscheidet man zwischen Malaria tropica (<i>Plasmodium falciparum</i>), Malaria tertiana (<i>Plasmodium ovale</i> und <i>Plasmodium vivax</i>), Malaria quartana (<i>Plasmodium malariae</i>) und Knowlesi-Malaria (<i>Plasmodium knowlesi</i>), die sich in Inkubationszeit, Parasitämie und im Hinblick auf den Verlauf unterscheiden [5, 6]. Mit einem Anteil von etwa 75 % weltweit sind die meisten Malariafälle auf eine Infektion mit <i>Plasmodium falciparum</i> zurückzuführen [7]. Diese als Malaria tropica genannte Form weist eine Vielzahl an Symptomen wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen und Fieber auf, wobei das Fieber im Gegensatz zu den Malariafällen, die von den anderen Plasmodienarten ausgelöst werden, nicht rhythmisch in Erreger-spezifischen Intervallen, sondern unregelmäßig auftritt. Bei der Malaria tropica treten zudem auch Thrombopenien, Splenomegalien oder Hepatomegalien gehäuft auf. Allerdings ist eine Malaria tropica nicht automatisch mit einer schweren Malaria gleichzusetzen. Bei einer schweren Malaria, die vor allem durch eine Infektion mit <i>Plasmodium falciparum</i> aber auch durch <i>Plasmodium knowlesi</i>	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bzw. selten <i>Plasmodium ovale</i> und <i>Plasmodium vivax</i> hervorgerufen werden kann, muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein [6, 8]: <i>Klinische Kriterien</i> • Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle • respiratorische Insuffizienz (Surrogatmarker: periphere Sättigung SpO₂ <92 %) • Schock oder Hypotension (RRsys <90 mmHg oder MAP <65 mmHg plus Tachykardie (trotz Volumentherapie)) • Spontanblutungen • Urinausscheidung <400 ml/24 Stunden; Hämoglobinurie (sog. Schwarzwasserfieber) • Ausgeprägte Schwäche mit Unfähigkeit zu sitzen, zu stehen oder zu laufen (Prostration) <i>Laborkriterien</i> • Hypoglykämie <40 mg/dl (< 2,22 mmol/l) • Azidose oder Laktaterhöhung (Base excess < 8 mmol/l, Laktat ≥ 5 mmol/l) • Hyperkaliämie >5,5 mmol/l • Kreatinin >2,5 mg/dl (>221 µmol/l), bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin-Werte • Schwere Anämie (<7 g/dl (<4,8 mmol/l) bei Erwachsenen (nach WHO))	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Bilirubin >3 mg/dl (50 µmol/l) mit Parasitämie >100.000/µl <i>Parasitologische Kriterien</i> - Parasitämie mit <i>P. falciparum</i> > 250.000/µl (≥ 5 %), <i>P. knowlesi</i> > 100.000/µl (≥ 2 %) Anhand der Kriterien für eine schwere Malaria wird erkennbar, dass es sich um einen medizinischen Notfall handelt, der tödlich enden kann. Bei Nichtimmunen unbehandelten Patienten ist eine Malaria tropica Erkrankung mit einer Letalität von bis zu 20 % verbunden [5]. Bei den importierten Malaria tropica Fällen in Deutschland liegt die Mortalität bei 0,5 bis 1 % [6]. <u>Therapeutischer Bedarf bei der Behandlung der schweren Malaria</u> Bei der Malaria handelt es sich wie bereits beschrieben um eine tropische Infektionskrankheit, die besonders in den afrikanischen Ländern für eine große Anzahl an Todesfällen verantwortlich ist. Menschen, die in Malariagebieten geurlaubt haben oder z. B. Verwandte besucht haben, können sich dort mit Plasmodien infiziert haben. Durch eine Inkubationszeit von mindestens einer Woche können die ersten Symptome erst nach der Rückkehr nach Deutschland auftreten. Aufgrund dieser importierten Malariafälle besteht auch für Deutschland eine S1-Leitlinie mit Empfehlungen für eine Therapie der unkomplizierten und schweren Malaria [6]. Während für die Behandlung der unkomplizierten Malaria abhängig davon, mit welcher Plasmodienart sich der Patient infiziert hat, verschiedene oral gegebene Wirkstoffe zur Verfügung stehen, sind die Therapieoptionen bei der schweren Malaria eingeschränkt. Bei einer schweren Malaria ist der Zustand als (lebens-)bedrohlich anzusehen; die Patienten leiden an einer Hyperparasitämie und / oder es gibt Hinweise für ein Organversagen. Die Behandlung von Patienten mit einer schweren Malaria verfolgt daher das Ziel einer schnellstmöglichen Senkung der Parasitenlast [6,	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8]. Aufgrund dessen und durch den Gesundheitszustand des Patienten sollten die Wirkstoffe zur Therapie der schweren Malaria intravenös zu verabreichen sein. Gemäß der S1-Leitlinie [6] sollte eine Behandlung mit dem parenteralen Artesunat erfolgen, dass allerdings erst im November 2021 in Form von Artesunate Amivas zentral in Europa zugelassen wurde. Zuvor konnte den Patienten nur eine Therapie mit injizierbarem Artesunate Guilin angeboten werden, das aus China bezogen wurde und neben der fehlenden Zulassung auch nicht die europäischen Standards der Good Manufacturing Practice erfüllte. Zwar hatten die meisten Universitätsklinken Artesunat auf Lager, doch konnten die Patienten auch in Krankenhäusern eingeliefert worden sein, wo Artesunat nicht vorrätig war. In diesem Fall wurde eine Verlegung des Patienten in eine spezialisierte Einrichtung angestrebt [6]. War eine Behandlung mit Artesunate Guilin nicht möglich (nicht verfügbar oder schwere Allergie auf Artemisinin), diente die intravenöse Gabe von Chinindihydrochlorid als Alternative. Gemäß S1-Leitlinie ist die Behandlung mit Chinindihydrochlorid bei der schweren Malaria nur in Ausnahmefällen zu empfehlen [6]. Vor der europäischen Zulassung von Artesunate Amivas bestand somit ein hoher therapeutischer Bedarf bezüglich der Behandlung von Patienten mit einer schweren Malaria: Mit Artesunate Guilin stand zwar eine Behandlung mit dem hochwirksamen Wirkstoff Artesunat zur Verfügung, der aber zum einen aufgrund des Imports aus China nicht uneingeschränkt verfügbar war und zum anderen die europäischen Standards der Good Manufacturing Practice nicht erfüllte. Entsprechend bestand vor der Einführung von Artesunate Amivas ein hoher therapeutischer Bedarf für die initiale Behandlung der schweren Malaria. <u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Artesunate Amivas</u> Bei Artesunat handelt es sich um ein Artemisinin-Derivat. Artemisinin ist ein Sesquiterpenlacton, das von der chinesischen Heilpflanze Artemisia annua	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
produziert wird [1]. Nach intravenöser Injektion wird Artesunat dabei zum aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin umgewandelt. Bei den Artemisininen im weiteren Sinne handelt es sich um Endoperoxide, die sich von Artemisinin ableiten und bei denen die Aktivierung der Endoperoxidbrücke für die Wirkung gegen den Malariaerreger wesentlich ist. Die Endoperoxidbrücke wird durch Häm-Eisen im Inneren von <i>Plasmodium</i>-befallenen Erythrozyten aktiviert. Dies führt zu oxidativem Stress, einer Hemmung der Protein- und Nukleinsäuresynthese, strukturellen Veränderungen und einer Verringerung des Wachstums und Überlebens der Parasiten. Artemisinine wirken sehr schnell gegen intra-erythrozytäre asexuelle Malariaparasiten im Blutstadium und bewirken eine bis zu 10.000-fache Verringerung der Parasitenbelastung innerhalb von 48 Stunden [1]. Mit Artesunate Amivas ist nun ein intravenös applizierbares Derivat des mit Artemisinin am schnellsten wirkenden klinischen Malariamittels zugelassen. Durch die mindestens 24 Stunden dauernde Behandlung mit Artesunate Amivas soll eine Verbesserung des Zustands der Patienten erreicht werden, die eine fortführende orale Therapie zur vollständigen Eliminierung des Erregers ermöglicht [3]. Die intravenöse Verabreichung von Artesunat stellt zwar bereits seit mehr als 20 Jahren den globalen Standard für die initiale Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit schwerer Malaria dar [6, 8], doch erst durch die Zulassung von Artesunate Amivas für die Erstbehandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern konnte der hohe therapeutische Bedarf an einem gesicherten und den europäischen Anforderungen erfüllenden, einfach verfügbaren Wirkstoff gedeckt werden. Wie bereits beschrieben befinden sich die Patienten mit schwerer Malaria häufig in einem kritischen Zustand, sodass vor allem ein schneller Beginn der initialen Therapie essenziell ist. Artesunate	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Amivas wird als steriles Pulver geliefert, kann sicher bei Raumtemperatur gelagert und in nur einem Schritt zubereitet werden. Da das Produkt zugelassen ist, können Großhändler und Krankenhäuser es vorrätig halten, ohne dass eine Einfuhrgenehmigung oder eine ärztliche Bescheinigung erforderlich ist. Zudem befindet sich der Vorrat von Ace aufgeteilt auf verschiedene Standorte in europäischen Ländern, sodass eine schnelle und dauerhafte Verfügbarkeit von Artesunate Amivas und somit einem bei der schweren Malaria schnellen und hochwirksamen Arzneimittel gewährleistet ist. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs Artesunat wurde in verschiedenen Studien untersucht. Normalerweise wären im eingereichten Dossier die geeigneten Studien gemäß der Modulvorlage dargestellt worden. Aufgrund des Versäumnisses, ein Dossier zum Zeitpunkt des Markteintritts einzureichen, soll die vorliegende Stellungnahme genutzt werden, die vorhandene Evidenz zu Artesunat kurz darzustellen. Allerdings ist anzumerken, dass Amivas / Ace keine individuellen Patientendaten der Studien vorliegen, sodass nachfolgend keine den formalen Vorgaben des G-BA folgenden Auswertungen vorgelegt werden können. Stattdessen wird im Weiteren auf die wesentlichen Ergebnisse aus den jeweiligen Publikationen referenziert bzw. die Angaben aus dem EPAR dargestellt.	

<u>Vorliegende klinische Evidenz für Artesunat</u> <i>Besonderheiten</i> Bei der Malaria handelt es sich wie im vorherigen Abschnitt beschrieben um eine tropische Infektionskrankheit, die in Deutschland und ganz Europa bei Rückkehrern aus Malariagebieten auftritt. Da es sich bei Deutschland, Europa und den USA nicht um Malariagebiete handelt und eine schwere Malaria nur durch Einreisende auftritt, können in diesen Regionen keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die notwendigen Anforderungen erfüllen, mit Artesunate Amivas im Vergleich zu intravenös verabreichtem Chinindihydrochlorid durchgeführt werden. Allerdings liegen mit den Studien South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) und African Quinine Artesunate Malaria Trial (AQUAMAT) zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit dem Wirkstoff Artesunat² im Vergleich mit Chinindihydrochlorid vor, die zwischen 2003 und 2010 in Afrika bzw. Asien durchgeführt wurden. Ergänzende Informationen zur Sicherheit von Artesunat liefern Studien, die von der US-Armee bzw. dem Center for Disease Control and Prevention (CDC) durchgeführt wurden. Dies umfasst: • zwei Placebo-kontrollierte Studien mit gesunden Patienten (Studien 1128 und 1142) in den USA • zwei Studien bei Patienten mit unkomplizierter Malaria in Kenia bzw. Thailand (Studien 1168 sowie 1263ab) • eine retrospektive Fallstudie von US-Reiserückkehrern mit schwerer Malaria (R-CDC-060)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.
--	---

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine von Medicines for Malaria Venture durchgeführte Studie zu Artesunat in afrikanischen Kindern (< 5 Jahre) vor (Studie EDCTP-MMV07-01).	

² Die Studien wurden mit dem Arzneimittel Artesunate Guilin durchgeführt, dessen Wirkstoff Artesunat identisch mit dem Wirkstoff von Artesunate Amivas ist. Der Unterschied besteht darin, dass die Herstellung von Artesunate Guilin nicht die Standards der Good Manufacturing Practice erfüllt. Dieser Umstand hat keine Auswirkungen auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien mit Artesunate Guilin auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Artesunate Amivas.

SEAQUAMAT [1, 9]

Die randomisierte, multizentrische, offene Studie SEAQUAMAT wurde zwischen 2003 und 2005 in Bangladesch, Myanmar, Indien und Indonesien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Artesunat verglichen mit Chinin durchgeführt. Durch den Einschluss von Kindern (ab drei Jahre) und Erwachsenen mit einem positiven *Plasmodium falciparum*-Schnelltest und einer nach Einschätzung des verantwortlichen Arztes schweren Form der Malaria entspricht die Studienpopulation der Zielpopulation von Artesunate Amivas im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die 1461 eingeschlossenen Probanden wurden im Verhältnis 1:1 in den Artesunat- (n = 730) oder Chinin-Arm (n = 731) randomisiert, wobei Patienten mit einer Chinin- oder Artesunat-Derivat-Behandlung länger als 24 Stunden vor der Aufnahme von der Studie ausgeschlossen wurden.

Die computerbasierte Zwei-Schritte-Randomisierung und die trotz der Kategorie „offene Studie“ vorhandene Verblindung der Datenanalysten und des Studienpersonals, das die Blutproben mikroskopierte, stellen ein valides Studiendesign dar.

Die intravenöse Gabe von 2,4 mg / kg Körpergewicht Artesunat zu den Zeitpunkten 0, 12 und 24 Stunden stellt genauso wie die fortlaufende Behandlung einmal alle 24 Stunden bis zur Möglichkeit einer Umstellung auf eine orale Therapie eine fachinformationskonforme Gabe von Artesunat dar [3]. Sobald die Patienten in der Lage waren Tabletten zu schlucken, erhielten sie 2 mg / kg Körpergewicht Artesunat oral bis Tag 7.

Chinin ist gemäß S1-Leitlinie die Alternative zu Artesunat bei der Behandlung der schweren Malaria, sodass Chinindihydrochlorid die sachgerechte Kontrolle darstellt [6]. Im Vergleichsarm wurde Chinin in einer initialen vierstündigen Injektion mit einer Dosierung von 20 mg / kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Anschließend wird die Therapie mit einer intravenösen Infusion (Dauer zwei bis acht Stunden) im Acht-Stunden-Intervall mit einer Dosierung von 10 mg / kg Körpergewicht, bis ein Wechsel auf eine orale Therapie möglich ist, fortgesetzt. Mit Ausnahme der möglichen Dauer der Folgeinfusionen (zwei

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bis acht statt vier Stunden) entspricht das Behandlungsschema den Empfehlungen der deutschen S1-Leitlinie [6]. Sobald die Patienten in der Lage waren eine orale Therapie zu beginnen, erhielten sie bis Tag 7 alle acht Stunden 10 mg / kg Körpergewicht orales Chinin. Patienten ab acht Jahren mit Ausnahme von Schwangeren erhielten in beiden Studienarmen während der oralen Behandlung zusätzlich zweimal täglich 100 mg Doxycyclin. Eine orale Therapie mit Artesunat bzw. Chinin in Kombination mit Doxycyclin nach der initialen intravenösen Behandlung stellt gemäß S1-Leitlinie nicht die empfohlene Folgetherapie bei der schweren Malaria dar. Für den Erfolg der initialen Behandlung der schweren Malaria ist jedoch vor allem die intravenöse Therapie relevant, die leitlinienkonform erfolgte. Durch die Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie stationärer Mortalität können anhand der Studie SEAQUAMAT valide Aussagen zur Wirksamkeit von Artesunat verglichen mit Chinin getroffen werden. Die Vergleichbarkeit des Artesunat- und Chinin-Arms bzgl. der Baseline-Charakteristika (Durchschnittsalter von 27,9 Jahren, etwa dreiviertel der Probanden sind männlich, Krankheitszustand (ca. 15 % mit einer Hyperparasitämie, ca. 40 % ist komatös), klinische und Laborparameter) stellt dabei sicher, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig angesehen werden kann. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Sterblichkeit zwischen den Studienarmen verglichen. 107 von 730 (15 %) Patienten, die mit Artesunat therapiert wurden, starben im Krankenhaus – im Kontrollarm waren dies 164 von 731 (22 %) Patienten (relatives Risiko 0,69; 95%-KI 0,55–0,83; OR 0,60; 95%-KI 0,45–0,79; p = 0,0002). Das entspricht einer absoluten Reduktion der Mortalität von 34,7 %. Neben den Auswertungen zur Mortalität konnte auch	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Auswertung zum Endpunkt „Hypoglykämie“ der Kategorie Morbidität als einzige der verfügbaren Analyse einen signifikanten Unterschied – erneut zugunsten von Artesunat – nachweisen (OR 0,31; 95-%-KI 0,12–0,78; p = 0,009). Insgesamt konnten mithilfe der Studie SEAQUAMAT die Vorteile von Artesunat gegenüber Chinin bei der Wirksamkeit bei Kindern und Erwachsenen mit schwerer Malaria nachgewiesen werden. Vergleichende Aussagen zur Sicherheit sind aufgrund des Studiendesigns leider nicht möglich. Allerdings lassen das Nichtauftreten von schweren unerwünschten Ereignissen auf eine gute Verträglichkeit der Behandlungen schließen. <i>AQUAMAT [1, 10]</i> Die randomisierte, multizentrische, offene Studie AQUAMAT wurde zwischen 2005 und 2010 in elf Studienzentren in neun verschiedenen afrikanischen Ländern (Mozambique, Gambia, Ghana, Kenia, Tansania, Nigeria, Uganda, Ruanda und D.R. Kongo) zur Untersuchung der Wirksamkeit von Artesunat verglichen mit Chinin bei Kindern durchgeführt. Durch den Einschluss von Kindern im Alter von unter 15 Jahren mit einem positiven <i>Plasmodium falciparum</i>-Schnelltest und einer nach Einschätzung des verantwortlichen Arztes schweren Form der Malaria entspricht die Studienpopulation der Zielpopulation von Artesunate Amivas im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die 5425 eingeschlossenen Kinder wurden im Verhältnis 1:1 in den Artesunat- (n = 2712) oder Chinin-Arm (n = 2713) randomisiert, wobei Kinder mit einer Chinin- oder Artesunat-Derivat-Behandlung länger als 24 Stunden vor der Aufnahme von der Studie ausgeschlossen wurden. Die 20-Block-Randomisierung und die trotz der Kategorie „offene Studie“ vorhandene Verblindung aller Beteiligten mit Ausnahme des Studienstatistikern und des Prüfarztes des Studienzentrums stellen ein valides Studiendesign dar.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die intravenöse Gabe von 2,4 mg / kg Körpergewicht Artesunat zu den Zeitpunkten 0, 12 und 24 Stunden stellt genauso wie die fortlaufende Behandlung einmal alle 24 Stunden bis zur Möglichkeit einer Umstellung auf eine orale Therapie eine fachinformationskonforme Gabe von Artesunat dar [3]. Von den insgesamt 2712 Kindern im Artesunat-Arm erhielten 933 Kinder (34 %) Artesunat intramuskulär und somit nicht fachinformationskonform. Da eine präspezifizierte Subgruppenanalyse bzgl. der Injektionsart keine Effektmodifikation für dieses Merkmal nachwies, kann die Studie trotzdem zu Aussagen zur Wirksamkeit von Artesunat verglichen mit Chinin herangezogen werden. Chinin ist gemäß S1-Leitlinie die Alternative zu Artesunat bei der Behandlung der schweren Malaria, sodass Chinindihydrochlorid eine sachgerechte Kontrolle darstellt [6]. Im Vergleichsarm wurde Chinin in einer initialen vierstündigen Injektion mit einer Dosierung 20 mg / kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Anschließend wird die Therapie mit einer intravenösen Infusion (Dauer zwei bis acht Stunden) im Acht-Stunden-Intervall mit einer Dosierung von 10 mg / kg Körpergewicht, bis ein Wechsel auf eine orale Therapie möglich ist, fortgesetzt. Eine intramuskuläre Therapie mit Chinin war identisch dosiert und wurde in den gleichen Zeitintervallen in den Oberschenkel injiziert. Mit Ausnahme der intramuskulären Gabe und der möglichen Dauer der Folgeinfusionen bei der intravenösen Verabreichung (zwei bis acht statt vier Stunden) entspricht das Behandlungsschema den Empfehlungen der deutschen S1-Leitlinie [6]. Mit 1,5 / 9 mg / kg Artemether / Lumefantrin zweimal täglich für drei Tage wurden die Kinder in beiden Studienarme nach der Umstellung auf eine orale Therapie gleich behandelt. Durch die Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie stationärer Mortalität können anhand der Studie AQUAMAT valide Aussagen zur	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirksamkeit von Artesunat verglichen mit Chinin getroffen werden. Die Vergleichbarkeit des Artesunat- und Chinin-Arms bzgl. der Baseline-Charakteristika (medianes Alter von knapp 3 Jahren, ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, Krankheitszustand (ca. ein Viertel mit einer Hyperparasitämie, ca. ein Drittel ist komatös), klinische und Laborparameter und Komorbiditäten (je 2 % waren immunkomprimiert bzw. unterernährt, 8 % hatten einen Verdacht auf eine Pneumonie) stellt dabei sicher, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig angesehen werden kann. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Sterblichkeit zwischen den Studienarmen verglichen. 230 von 2712 (8,5 %) Patienten, die mit Artesunat therapiert wurden, starben – im Kontrollarm waren dies 297 von 2713 (10,9 %) Patienten (relatives Risiko 0,78; 95-%-KI 0,66–0,91; OR 0,75; 95-%-KI 0,63–0,90; $p = 0,0022$). Das entspricht einer relativen Reduktion der Mortalität von 22,5 %. Weitere Analysen zur Mortalität (z. B. Per-Protocol-Population, Kinder mit einer schweren Malaria nach strikteren Kriterien) zeigten konsistente Effekte (Abbildung 1). Somit zeigt die Studie AQUAMAT einen signifikanten Vorteil von Artesunat gegenüber Chinin bzgl. der Mortalität. Auch bei Endpunkten der Kategorie Morbidität wie des Auftretens einer Hypoglykämie oder eines komatösen Zustands zeigt Artesunat signifikante Vorteile (siehe Abbildung 1). Insgesamt konnten mithilfe der Studie AQUAMAT die Vorteile von Artesunat gegenüber Chinin bei der Wirksamkeit bei Kindern mit schwerer Malaria nachgewiesen werden. Vergleichende Aussagen zur Sicherheit sind aufgrund des Studiendesigns leider nicht möglich. Allerdings lassen das Nichtauftreten von schweren unerwünschten Ereignissen auf eine gute Verträglichkeit der Behandlungen schließen.	

	Quinine (n/N, %)	Artesunate (n/N, %)	OR (95% CI)	p value
Mortality, ITT analysis	297/2713 (10.9%)	230/2712 (8.5%)	0.75 (0.63–0.90)	0.0022
Mortality, per-protocol analysis	260/2552 (10.2%)	208/2563 (8.1%)	0.78 (0.64–0.94)	0.0099
Death or sequelae at 28 days	316/2695 (11.7%)	253/2689 (9.4%)	0.78 (0.65–0.93)	0.0056
Malaria-attributable mortality*	288/2704 (10.7%)	223/2705 (8.2%)	0.75 (0.63–0.91)	0.0025
Mortality in strictly defined severe malaria†	291/2338 (12.4%)	226/2280 (9.9%)	0.77 (0.64–0.93)	0.0055
Case fatality in HIV-positive children‡	19/61 (31%)	16/64 (25%)	0.74 (0.33–1.62)	0.45
Development of coma§	91/1768 (5.1%)	65/1832 (3.5%)	0.69 (0.49–0.95)	0.0231
Deterioration of coma score	208/2713 (7.7%)	166/2712 (6.1%)	0.78 (0.64–0.97)	0.0245
Convulsions developing or persisting >6 h after admission	273/2713 (10.1%)	224/2712 (8.3%)	0.80 (0.66–0.97)	0.0199
Hypoglycaemia	75/2713 (2.8%)	48/2712 (1.8%)	0.63 (0.43–0.91)	0.0134
Severe anaemia (<50 g/L) after admission§	98/1734 (5.7%)	78/1696 (4.6%)	0.81 (0.59–1.11)	0.18
Blackwater fever§	18/2597 (0.7%)	30/2591 (1.2%)	1.69 (0.94–3.05)	0.076

ITT=intention to treat. *The likelihood that malaria contributed to or directly caused the death was assessed by an independent endpoint review committee blinded to the treatment allocation. †As defined in panel 1. ‡HIV status was assessed only in Beira, Muheza, and Kilifi (n=2095). §Development of coma, anaemia, and blackwater fever was assessed only in patients without these disorders on admission.

Table 2: Mortality and complications according to treatment group

Abbildung 1: Übersicht verschiedener Auswertungen zur Mortalität sowie verschiedener Endpunkte der Kategorie Morbidität innerhalb der Studie AQUAMAT [10]

Fazit zur Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Artesunat gegenüber Chinin

Die randomisierten, kontrollierten Studien SEAQUAMAT und AQUAMAT haben bei Kindern und Erwachsenen mit schwerer Malaria Vorteile von Artesunat gegenüber Chinin hinsichtlich der Wirksamkeit nachgewiesen [1, 9, 10]. Bei beiden Studien konnte Artesunat die Sterberate verglichen mit Chinin signifikant senken. Eine Netzwerk-Meta-Analyse [11], die Publikationen (1989–

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2019) von 33 randomisierten, kontrollierten Studien (insgesamt 7795 Kinder und 3183 Erwachsene) mit den Wirkstoffen Artesunat (in zwölf Studien), Artemether, Artemisinin (rektal verabreicht), Arteether und Chinin (in 31 Studien) berücksichtigte, bestätigt diese Ergebnisse: Verglichen mit Chinin senkt Artesunat das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um 24 % (Risk Ratio 0,76; 95%-KI 0,65–0,89), bei Erwachsenen um 45 % (Risk Ratio 0,55; 95%-KI 0,40–0,75) und bei Patienten mit einer schweren cerebralen Malaria um 28 % (Risk Ratio 0,72; 95%-KI 0,55–0,94). Daten zur Verträglichkeit Die Studien SEAQUAMAT und AQUAMAT konnten die Vorteile von Artesunat gegenüber Chinin hinsichtlich der Wirksamkeit belegen. Anhand der beiden Studien können indes nur wenige Rückschlüsse bezüglich der Sicherheit von Artesunat gezogen werden. Aus diesem Grund werden nachfolgend Studien zurate gezogen, die zwar z. B. bzgl. der Studienpopulation nicht dem Anwendungsgebiet von Artesunat entsprechen, sich aber trotzdem zur Abschätzung der allgemeinen Verträglichkeit von Artesunat eignen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Studien der US-Armee [1]

Study 1128

“Study 1128” war eine randomisierte, doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte in den USA durchgeführte Phase-I-Studie mit 40 Teilnehmern und einem Altersdurchschnitt von 39,8 Jahren (19–55 Jahre). Ziel der Studie war es, Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik in gesunden Probanden durch einmalige intravenöse Gabe von Artesunat zu generieren. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl (33 %), Dysgeusie (33 %) und Kopfschmerzen (17 %). Mit Ausnahme von einem Fall einer moderaten allergischer Reaktion, die am ersten Tag der Applikation auftrat und durch die Gabe von Diphenhydramin am gleichen Tag wieder verschwand, wurden alle Nebenwirkungen als mild bewertet.

Study 1142

“Study 1142” war eine randomisierte, doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte in den USA durchgeführte Phase-I-Studie mit 26 Teilnehmern und einem Altersdurchschnitt von 37,2 Jahren (20–55 Jahre). Ziel der Studie war es, Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik in gesunden Probanden durch mehrfache eskalierende intravenöse Gabe von Artesunat zu generieren.

In der Studie schied ein Patient aufgrund eines erlittenen Atemwegsinfekts aus. Dieser wurde als unabhängig von der Artesunat-Therapie bewertet. Außerdem wurden von mehr als 10 % der Patienten Dygeusie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesie und Somnolenz jeweils als “mild” berichtet. Es wurden von den Ärzten keine schweren unerwünschten Wirkungen dokumentiert.

Study 1168

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die nicht-randomisierte unverblindete Studie "Study 1168" wurde in Kenia durchgeführt und untersuchte die Pharmakokinetik von i.v. appliziertem Artesunat. Insgesamt 30, mit <i>P. falciparum</i> infizierte und an unkomplizierter Malaria leidende, Erwachsene (18–65 Jahre, männlich oder nicht-schwangere Frauen) erhielten alle 24 Stunden i.v. Artesunat an den Tagen 0, 1 und 2. Nach Abschluss der Artesunat- und nach Beginn der anschließenden oralen Malarone-Therapie erlitt eine Studienteilnehmerin ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE, Preferred Term: Stevens-Johnson Syndrom), welches nach kurzer Hospitalisierung wieder verschwand. Zudem wurde eine Anämie und vier Neutropenien als SUE dokumentiert. Study 1263ab In dieser randomisierten unverblindeten Phase-II-Studie ohne Kontrollarm wurden vier verschiedene Artesunat Dosierungen (jeweils i.v.: 1,2 mg / kg Körpergewicht täglich über drei Tage, 2,4 mg / kg Körpergewicht täglich über drei Tage, 2,4 mg / kg Körpergewicht nach 0, 12, 24 und 48 Stunden, 4,8 mg / kg Körpergewicht einmal täglich für drei Tage) 100 erwachsenen und jugendlichen Patienten (5–53 Jahre) mit unkomplizierter Malaria in Kenia und Thailand verabreicht. Die Patienten wurden 1:1:1:1 auf die verschiedenen Studienarme randomisiert. Alle thailändischen Patienten erhielten im Anschluss Mefloquin und alle kenianischen erhielten Malarone. In der höchsten Dosierung traten auch die meisten schweren Nebenwirkungen auf, wobei am häufigsten Neutropenien (9 Fälle) beobachtet wurden. Zudem wurden je zwei Fälle von Thrombozytopenie und Fieber sowie je ein Fall von	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																						
Anämie, Kopfschmerzen und eine Infektion mit <i>Plasmodium malaria</i> dokumentiert (siehe Abbildung 2). Fieber, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen und Anämie sind häufige Symptome einer Malaria-Erkrankung. Eine Abhängigkeit der Artesunat-Therapie ist unsicher. Table 30: Severe Adverse Reported in Patients with Uncomplicated Malaria in Phase 2 Trials, by Increasing IV AS Exposure <table><tr><th>Total IV AS Exposure</th><th>3.6 mg/kg (n=25)</th><th colspan="2">7.2 mg/kg (n=55)</th><th>9.6 mg/kg (n=25)</th><th>14.4 mg/kg (n=25)</th></tr><tr><td>Artesunate Dosing Regimen</td><td>1.2 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h</td><td colspan="2">2.4 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h</td><td>2.4 mg/kg at 0, 12, 24, and 48 h</td><td>4.8 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h</td></tr><tr><td>Study</td><td>1263ab</td><td>1168 (n=30)</td><td>1263ab (n=25)</td><td>1263ab</td><td>1263ab</td></tr><tr><td colspan="6">Number (%) of subjects with:</td></tr><tr><td>Any SAE</td><td>5 (20.0)</td><td>6 (20.0)</td><td>2 (8.0)</td><td>2 (8.0)</td><td>7 (28.0)</td></tr><tr><td>Blood and lymphatic system disorders</td><td>5 (20.0)</td><td>5 (16.6)</td><td>1 (4.0)</td><td>0</td><td>6 (24.0)</td></tr><tr><td>Anemia</td><td>1 (4.0)</td><td>1 (3.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>4 (16.0)</td><td>4 (13.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>5 (20.0)</td></tr><tr><td>Thrombocytopenia</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td></tr><tr><td>General Disorders and Administration Site Conditions</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td></tr><tr><td>Pyrexia</td><td>0</td><td>0</td><td>1(4.0)</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td></tr><tr><td>Infections and Infestations</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>Plasmodium malaria infection</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>Nervous System Disorders</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>Headache</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (4.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Stevens-Johnson Syndrome</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Total IV AS Exposure	3.6 mg/kg (n=25)	7.2 mg/kg (n=55)		9.6 mg/kg (n=25)	14.4 mg/kg (n=25)	Artesunate Dosing Regimen	1.2 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h	2.4 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h		2.4 mg/kg at 0, 12, 24, and 48 h	4.8 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h	Study	1263ab	1168 (n=30)	1263ab (n=25)	1263ab	1263ab	Number (%) of subjects with:						Any SAE	5 (20.0)	6 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	7 (28.0)	Blood and lymphatic system disorders	5 (20.0)	5 (16.6)	1 (4.0)	0	6 (24.0)	Anemia	1 (4.0)	1 (3.3)	0	0	0	Neutropenia	4 (16.0)	4 (13.3)	0	0	5 (20.0)	Thrombocytopenia	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	General Disorders and Administration Site Conditions	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	Pyrexia	0	0	1(4.0)	0	1 (4.0)	Infections and Infestations	0	0	0	1 (4.0)	0	Plasmodium malaria infection	0	0	0	1 (4.0)	0	Nervous System Disorders	0	0	0	1 (4.0)	0	Headache	0	0	0	1 (4.0)	0	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	1 (3.3)	0	0	0	Stevens-Johnson Syndrome	0	1 (3.3)	0	0	0	
Total IV AS Exposure	3.6 mg/kg (n=25)	7.2 mg/kg (n=55)		9.6 mg/kg (n=25)	14.4 mg/kg (n=25)																																																																																																		
Artesunate Dosing Regimen	1.2 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h	2.4 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h		2.4 mg/kg at 0, 12, 24, and 48 h	4.8 mg/kg daily × 3 days at 0, 24, and 48 h																																																																																																		
Study	1263ab	1168 (n=30)	1263ab (n=25)	1263ab	1263ab																																																																																																		
Number (%) of subjects with:																																																																																																							
Any SAE	5 (20.0)	6 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	7 (28.0)																																																																																																		
Blood and lymphatic system disorders	5 (20.0)	5 (16.6)	1 (4.0)	0	6 (24.0)																																																																																																		
Anemia	1 (4.0)	1 (3.3)	0	0	0																																																																																																		
Neutropenia	4 (16.0)	4 (13.3)	0	0	5 (20.0)																																																																																																		
Thrombocytopenia	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)																																																																																																		
General Disorders and Administration Site Conditions	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)																																																																																																		
Pyrexia	0	0	1(4.0)	0	1 (4.0)																																																																																																		
Infections and Infestations	0	0	0	1 (4.0)	0																																																																																																		
Plasmodium malaria infection	0	0	0	1 (4.0)	0																																																																																																		
Nervous System Disorders	0	0	0	1 (4.0)	0																																																																																																		
Headache	0	0	0	1 (4.0)	0																																																																																																		
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	1 (3.3)	0	0	0																																																																																																		
Stevens-Johnson Syndrome	0	1 (3.3)	0	0	0																																																																																																		
Abbildung 2: Übersicht der aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse in den Studien 1168 und 1263ab [1]																																																																																																							
EDCTP – MMV07-01																																																																																																							

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dieser randomisierten doppelt-verblindeten Studie von 2012 wurden von der “Medicines for Malaria Venture” in Kindern von 0,5–10 Jahren mit schwerer Malaria unabhängig vom Erreger eine fünfmalige Applikation von Artesunat mit 2,4 mg / kg innerhalb von 72 Stunden (Gruppe A, n = 94) mit einer drei-maligen Gabe von 4 mg / kg innerhalb von 48 Stunden (Gruppe B, n = 100) verglichen. In dem Studienarm, der Artesunat fachinformationskonform erhielt, traten bei 68 % der Teilnehmer unerwünschte Ereignisse auf, wobei mit 29 % am häufigsten unerwünschte Ereignisse der System Organ Class „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dokumentiert wurden. Aussagen zum Schweregrad können aufgrund der verfügbaren Datenlage nicht getroffen werden. Allerdings traten weder Thrombozytopenien noch Neutropenien auf, die in den anderen Studien teilweise schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse darstellen. CDC-060 In der vom US CDC (Centers for Disease Control and Prevention) durchgeführten retrospektiven Analyse von 2007 bis 2011 wurden heimkehrende US-Touristen aller Altersklassen analysiert, deren schwere Malaria mit i.v. Artesunate Amivas therapiert wurde. Einschlusskriterien waren mindestens zwei der drei folgenden: • bestätigte Malaria durch mikroskopische Analyse • Bedarf einer i.v. Behandlung • Bedarf einer i.v. Artesunat-Behandlung Die initiale Therapie Bestand aus vier Dosen 2,4 mg / kg Körpergewicht Artesunat zu den Zeitpunkten 0, 12, 24 und 48 h. Die Wahl der oralen	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Folgetherapie oblag dem verantwortlichen Arzt. Falls nach drei Tagen i.v. Artesunat keine orale Therapie möglich war, konnte der Arzt die Therapie für maximal sieben Tage fortführen oder auf eine Therapie mit i.v. Clindamycin oder i.v. Doxycyclin wechseln. Der primäre Endpunkt war "Sicherheit", außerdem wurden Wirksamkeits-Endpunkte erhoben. Von den 102 Patienten aus der Safety Population waren 61 % männlich und 63 % Schwarz / Afroamerikaner. Das Durchschnittsalter betrug 38,1 Jahre (1 Jahr bis 72 Jahre). Bei 92 % der Teilnehmer traten unerwünschte Ereignisse auf, wobei die meisten Ereignisse mit einer schweren Malariaerkrankung assoziiert sind (Anämie (65 %), erhöhte Transaminasen (27 %)). Insgesamt traten 133 schwere unerwünschte Ereignisse auf, wobei bei keinem der Ereignisse eine gesicherte Verbindung mit Artesunat bestand. Fazit zur Sicherheit Im Rahmen der verschiedenen Studien zeigen sich für Artesunat keine relevanten Sicherheitssignale. Die Mehrheit der dokumentierten UE wies nur einen milden Schweregrad auf. Dabei gestaltet sich eine genaue Abgrenzung von krankheitsbedingten Symptomen und UE schwierig – z. B. stellt die häufig berichtete Anämie eine regelmäßige Folgekomplikation der Behandlung der schweren Malaria dar [3]. Zu erwähnen ist die verzögerte Hämolyse nach der Behandlung mit Artesunat (post-artesunate delayed haemolysis, PADH), welche meistens mit einer Verspätung von einer bis sieben Wochen nach initialer intravenöser Gabe von Artesunat auftritt und durch verringerte Hämoglobin-Werte bzw. entsprechender Hämolyseparameter charakterisiert ist [3]. Patienten sollten vier Wochen nach erste Artesunat Gabe auf die PADH	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
überwacht werden. Die meisten Patienten erholen sich von selbst, einige bedürfen jedoch auch einer Bluttransfusion. Weitere laut Fachinformation häufige Nebenwirkungen betreffen eher unspezifische Symptome wie Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Husten, Rhinitis und Bauchschmerzen. Auch können Beschwerden am Verabreichungsort auftreten, die jedoch in der Regel schnell wieder abklingen. Insgesamt ist Artesunat daher gut verträglich – insbesondere im Hinblick auf den potenziell lebensbedrohlichen Zustand der Patienten mit schwerer Malaria. Studien an europäischen Patienten Neben den genannten Studien wurden weitere retrospektive Analysen zum Einsatz von Artesunat in Europa durchgeführt. Diese zeigen, dass Artesunat auch bei europäischen Patienten eine wirksame und sichere Behandlungsoption darstellt. Kreeftmeijer-Vegter et al., 2012 [12] Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Datenerhebung zur Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös appliziertem Artesunat. Von insgesamt 68 Patienten, die zwischen 2007 und 2010 mit importierter Malaria hospitalisiert waren, waren 65 mit <i>Plasmodium falciparum</i> infiziert. 55 Patienten litten an einer schweren Malaria. 84 % der Patienten wurden mit Artesunat therapiert und erhielten entsprechend der Fachinformation 2,4 mg / kg Körpergewicht intravenöses Artesunat zu den Zeitpunkten 0, 12 und 24 Stunden. Im Anschluss wurde Artesunat einmal täglich intravenös appliziert, bis eine Umstellung auf eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
orale Therapie mit Atovaquon-Proguanil oder Artemether-Lumefantrin möglich war. Es wurde in sieben Fällen eine hämolytische Anämie beobachtet, die mindestens drei Tage nach der ersten Artesunat-Gabe einsetzte. Die Patienten erholten sich entweder von selbst oder erhielten Bluttransfusionen. Zwei Patienten verstarben, diese Todesfälle wurden allerdings nicht mit der Artesunat-Therapie in Verbindung gebracht. Kreeftmeijer-Vegter A et al., 2013 [13] In dieser retrospektiven Studie wurden <i>Plasmodium falciparum</i> Infektionen in 87 holländischen Reiserückkehrern zwischen 1999 und 2011 beobachtet. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Rate der Parasitenbeseitigung sowie den zur damaligen Zeit kontrovers diskutierten Austauschtransfusion des Bluts, um die Parasitenlast des Patienten zu reduzieren. 61 Patienten erhielten intravenöses Chinin mit einer Initialdosis von 20 mg / kg Körpergewicht über vier Stunden und anschließend Gabe von 10 mg / kg Chinin über acht Stunden dreimal täglich, bis eine orale Therapie möglich war. 26 Patienten erhielten intravenös appliziertes Artesunat mit 2,4 mg / kg Körpergewicht zu den Zeitpunkten 0,12 und 24 Stunden und anschließender täglicher Gabe bis eine orale Therapie möglich war. 23 der Chinin- und zehn der Artesunat-Patienten erhielten zusätzlich eine Austauschtransfusion. Es zeigte sich, dass durch Artesunat-Monotherapie im Vergleich zu Chinin-Monotherapie eine signifikant schnellere Parasitenbeseitigung erreicht werden kann, die Sterblichkeit lag in beiden Gruppen bei null. Die Austauschtransfusion konnte keinen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen.	

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit Die Malaria ist eine der weltweit bedeutendsten Infektionskrankheiten, die jährlich zu 200 Millionen Infektionen und bis zu 600.000 Todesfällen, vor allem in Afrika, führt. Insbesondere die schwere Form der Malaria ist dabei als medizinischer Notfall einzustufen, der tödlich enden kann. Dabei befinden sich die Patienten mit schwerer Malaria bei Arztkontakt häufig in einem kritischen Zustand, so dass vor allem ein schneller Beginn der initialen Therapie essenziell ist. Die Zielpopulation von Artesunat in Deutschland umfasst vor allem Reiserückkehrer aus Malariagebieten, deren erste Symptome bzw. schwere Malaria nach der Rückkehr auftritt. Die intravenöse Verabreichung von Artesunat stellt bereits seit mehr als 20 Jahren den globalen Standard für die initiale Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit schwerer Malaria dar, da es sehr schnell gegen intra-erythrozytäre asexuelle Malariaparasiten im Blutstadium wirkt und eine bis zu 10.000-fache Verringerung der Parasitenbelastung innerhalb von 48 Stunden erreichen kann. Vor Zulassung des Orphan-Drugs Artesunate Amivas konnte den Patienten nur eine Therapie mit Artesunate Guilin angeboten werden, das aus China bezogen wurde und neben der fehlenden Zulassung auch nicht die Standards der Good Manufacturing Practice erfüllte. Artesunate Amivas wird als steriles Pulver geliefert, kann sicher bei Raumtemperatur gelagert und in nur einem Schritt zubereitet werden. Da das Produkt zugelassen ist, können Großhändler und Krankenhäuser es vorrätig halten, ohne dass eine Einfuhrgenehmigung oder eine ärztliche Bescheinigung erforderlich ist. Zudem befindet sich der Vorrat von Ace aufgeteilt auf verschiedene Standorte in europäischen Ländern, sodass eine schnelle und	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dauerhafte Verfügbarkeit von Artesunate Amivas und somit einem bei der schweren Malaria schnell und hochwirksamen Arzneimittel gewährleistet ist. Für Artesunat liegt Evidenz zur Wirksamkeit im Vergleich mit Chinindihydrochlorid vor allem aus den randomisierten, kontrollierten Studien SEQUAMAT und AQUAMAT vor, die zwischen 2003 und 2010 in Afrika bzw. Asien durchgeführt wurden [1, 9, 10]. Zudem können Daten zur Sicherheit aus diversen anderen Studien gewonnen werden [1]. Insgesamt zeigen diese Untersuchungen einen signifikanten Vorteil von Artesunat im Hinblick auf die Mortalität der Patienten. Verglichen mit Chinin senkt Artesunat das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um 24 % (Risk Ratio 0,76; 95%-KI 0,65–0,89), bei Erwachsenen um 45 % (Risk Ratio 0,55; 95%-KI 0,40–0,75) und bei Patienten mit einer schweren cerebralen Malaria um 28 % (Risk Ratio 0,72; 95%-KI 0,55–0,94) [11]). Gleichzeitig ist Artesunat dabei gut verträglich, weshalb es sich als globaler Behandlungsstandard etabliert hat. In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Artesunat ein Zusatznutzen, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
S5ff	Therapiekosten von Artesunate Amivas Im Rahmen der Nutzenbewertung beschreibt der G-BA die Anwendung von Artesunate Amivas und legt Behandlungsdauer und Verbrauch dar. Wie der G-BA weiterhin feststellt, ist Artesunate Amivas in Deutschland nur als Klinikpackung erhältlich und unterliegt daher nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Im Vergleich zur Nutzenbewertung wurden inzwischen Preisangaben in die Lauer-Taxe aufgenommen, wodurch abschließende Kosten dargestellt werden können. Der Krankenhauseinkaufspreis (KHEP) für eine Packung Artesunate Amivas mit 2 Durchstechflaschen à 110 mg beträgt 3.200,00 € zzgl. MwSt., es fallen keine Rabatte auf den KHEP an. Inklusive der anfallenden MwSt. beträgt der Preis pro Packung Artesunate Amivas 3.808,00 €. Bei einem Verbrauch von 3 Durchstechflaschen ($\triangleq$ 1,5 Packungen Artesunate Amivas) je Behandlung für Kinder ab Geburt, ergeben sich somit Kosten i. H. v. 5.712,00 €. Bei einem Verbrauch von 6 Durchstechflaschen ($\triangleq$ 3 Packungen Artesunate Amivas) je Behandlung für erwachsene Patienten ergeben sich Kosten i. H. v. 11.424,00 €. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th><th>Angaben zum Arzneimittel</th><th>Kosten pro Packung (inkl. MwSt.)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Arzneimittel	Angaben zum Arzneimittel	Kosten pro Packung (inkl. MwSt.)				Artesunate Amivas ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.
Arzneimittel	Angaben zum Arzneimittel	Kosten pro Packung (inkl. MwSt.)						

Stellungnehmer: Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="291 531 459 659">Artesunat (Artesunate Amivas)</td><td data-bbox="459 531 907 659">Artesunate Amivas 110 mg, 2 Durchstechflaschen PZN: 19484733 KHEP: 3.200,00 €</td><td data-bbox="907 531 1171 659">3.808,00 €¹</td></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 659 1171 750"> Stand der Lauer-Tab: 01.02.2025 KHEP: Krankenhauseinkaufspreis, MwSt.: Mehrwertsteuer ¹: Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V sind nicht anwendbar </td></tr> </table>	Artesunat (Artesunate Amivas)	Artesunate Amivas 110 mg, 2 Durchstechflaschen PZN: 19484733 KHEP: 3.200,00 €	3.808,00 € ¹	Stand der Lauer-Tab: 01.02.2025 KHEP: Krankenhauseinkaufspreis, MwSt.: Mehrwertsteuer ¹ : Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V sind nicht anwendbar			
Artesunat (Artesunate Amivas)	Artesunate Amivas 110 mg, 2 Durchstechflaschen PZN: 19484733 KHEP: 3.200,00 €	3.808,00 € ¹						
Stand der Lauer-Tab: 01.02.2025 KHEP: Krankenhauseinkaufspreis, MwSt.: Mehrwertsteuer ¹ : Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V sind nicht anwendbar								

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (2021): Assessment report - Artesunate Amivas. [Zugriff: 22.01.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. European Medicines Agency (2022): Artesunate Amivas. [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/artesunate-amivas>.
3. Ace Pharmaceuticals GmbH / Amivas Ireland Ltd (2024): Artesunate Amivas 110 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency (2021): Orphan Maintenance Assessment Report (Artesunate Amivas (artesunate)). [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/artesunate-amivas-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
5. Robert Koch-Institut (2024): Malaria. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_Malaria.html.
6. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit eV (2021): Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/042-001l_S1_Diagnostik-Therapie-Malaria_2021-08-abgelaufen.pdf.
7. Trillium GmbH Medizinischer Fachverlag (2018): Vektor-übertragene Erkrankungen Teil I: Malaria. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/ausgaben-2018/td-heft-12018/mikrobiologie/vektor-uebertragene-erkrankungen-teil-i-malaria-who-ziele-in-gefahr.html>.
8. World Health Organization (2024): WHO guidelines for malaria. [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://app.magicapp.org/#/guideline/LwRMXj>.
9. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial g (2005): Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*; 366(9487):717-25.
10. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. (2010): Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*; 376(9753):1647-57.
11. Nyaaba N, Andoh NE, Amoh G, Amuzu DSY, Ansong M, Ordonez-Mena JM, et al. (2022): Comparative efficacy and safety of the artemisinin derivatives compared to quinine for treating severe malaria in children and adults: A systematic update of literature and network meta-analysis. *PLoS One*; 17(7):e0269391.
12. Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, Bierman WF, Clerinx J, van Veldhuizen CK, et al. (2012): Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J*; 11:102.
13. Kreeftmeijer-Vegter AR, Melo Mde M, de Vries PJ, Koelewijn R, van Hellemond JJ, van Genderen PJ (2013): Manual blood exchange transfusion does not significantly contribute to parasite clearance in artesunate-treated individuals with imported severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J*; 12:115.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Artesunat

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. März 2025
von 13.00 Uhr bis 13.26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd:**

Frau Dr. van der Vlugt-Meijer

Herr Dr. Aranyossy

Herr Dr. Smith

Herr Dr. Jakob

Frau Bentin (Dolmetscherin)

Frau Beilfuß (Dolmetscherin)

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V. (DTG):**

Herr Prof. Dr. Ramharter

Frau Prof. Dr. Bélard

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Artesunat zur Behandlung der schweren Malaria. Wir haben es mit einem Orphan zu tun. Der pharmazeutische Unternehmer hat kein Nutzenbewertungsdossier vorgelegt. Deshalb gibt es auch keine Dossierbewertung. Vor diesem Hintergrund müssen wir heute die Fragen und Antworten, die gegeben werden, ohne eine zugrunde liegende Dossierbewertung und eine Zusammenfassung der vorhandenen Evidenz absolvieren. Ich begrüße Sie herzlich.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland müssten anwesend sein Frau Dr. van der Vlugt-Meijer, Herr Dr. Aranyossy, Herr Dr. Smith, Herr Dr. Jakob, als Dolmetscherinnen Frau Bentin und Frau Beilfuß sowie als Sachverständige für die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit Herr Professor Dr. Ramharter und Frau Professor Dr. Bélard. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, uns einen Überblick über den Wirkstoff und den von Ihnen gesehenen Nutzen zu geben. Danach versuchen wir, auf der wegen des Fehlens eines Dossiers limitierten Evidenzbasis einige Fragen zu stellen, die sich aus dem ergeben, was Sie vortragen, und aus dem, was wir in der Vorbereitung gesehen haben. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Jakob (Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Jakob, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Jakob (Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, das Orphan Drug Artesunate Amivas für die Behandlung der schweren Malaria in dieser Runde diskutieren zu können. Bevor ich auf Artesunat und die Umstände des Verfahrens eingehe, möchte ich zunächst das anwesende Team vorstellen: Der Zulassungsinhaber von Artesunate Amivas ist die Firma Amivas, wobei ACE Pharmaceuticals BV in Deutschland als Authorized Distributor fungiert. ACE ist eine 1990 gegründete niederländische Firma, die sich auf die Zulassung von medizinisch notwendigen Produkten konzentriert. 2021 wurde eine deutsche Niederlassung für die Einführung von Produkten in Deutschland gegründet. Dennoch haben wir aufgrund unseres Produktportfolios – bei Artesunate Amivas handelt es sich um unseren ersten neuen Wirkstoff, der nutzenbewertet wird – keine deutsche Market Access Abteilung.

Aus diesem Grund gehören mit Herrn Dr. Bryan Smith, Chief Medical Officer seitens Amivas, und Frau Dr. Roselina van der Vlugt-Meijer, Head of Regulatory Affairs und Medical Information bei ACE, zwei englischsprachige Kollegen dem Anhörungsteam an, die mittels Simultanübersetzung die Diskussion verfolgen und auch daran mitwirken. Gemeinsam mit Herrn Dr. Tim Aranyossy und mir, Dr. Jens Jakob, Sales Manager von ACE, bilden wir das heutige Anhörungsteam.

Wie allen Anwesenden bekannt sein dürfte, und das haben Sie gerade gesagt, Herr Professor Hecken, wurde für das Nutzenbewertungsverfahren von Artesunate Amivas leider kein Nutzendossier eingereicht. Dieses Versäumnis unsererseits bedauern wir sehr. Es geschah aus Unkenntnis bezüglich des deutschen AMNOG-Prozesses und nicht mit der Absicht, das übliche Verfahren inklusive der notwendigen Dossierabgabe mutwillig zu umgehen. Dazu besteht auch kein Grund. Mit der Zulassung und dem Markteintritt von Artesunate Amivas wurde eine

bedeutende Lücke bei der Behandlung von schwerer Malaria in Deutschland geschlossen, wie ich gerne im Weiteren erläutern möchte.

Die Malaria gehört zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten mit jährlich weltweit 200 Millionen Infektionen und 600.000 Todesfällen. In Deutschland werden aufgrund von Reiserückkehrern aus Malaria-Gebieten, tropischen und subtropischen Regionen jährlich bis zu 1.000 Malaria-Fälle verzeichnet. Diese importierten Malaria-Fälle nehmen häufig einen schweren Verlauf, da es sich um Erstinfektionen mit Plasmodien, den Malaria-Erregern, handelt und die Patienten somit keine Immunität aufweisen. Besonders hervorzuheben ist *Plasmodium falciparum*, das in etwa 85 Prozent aller Malaria-Fälle vorliegt und häufig zu einem schweren Verlauf der Erkrankung führt.

Bei einer schweren Malaria handelt es sich um einen medizinischen Notfall. Der Zustand des Patienten ist als kritisch und lebensbedrohlich anzusehen. Die Patienten leiden an einer Hyperparasitämie, fallen teilweise ins Koma und/oder es gibt Hinweise für ein Organversagen. Die initiale Behandlung von Patienten mit einer schweren Malaria verfolgt daher das Ziel einer schnellstmöglichen Senkung der Parasitenlast. Zur initialen Therapie der schweren Malaria sollen daher intravenös zu verabreichende Wirkstoffe eingesetzt werden. Erst nach der Stabilisierung des Patienten wird auf eine orale Therapie umgestellt, um die Plasmodien vollständig zu entfernen.

Seit mehr als 20 Jahren stellt dabei die intravenöse Verabreichung von Artesunate den globalen Standard für die initiale Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit schwerer Malaria dar. Der Wirkstoff ist das am schnellsten wirkende klinische Malariamittel, jedoch stellt Artesunate Amivas, über das wir heute sprechen, das erste zentral in Europa zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff dar. Zuvor konnte den Patienten nur eine Therapie mit importiertem Artesunate angeboten werden, das neben der fehlenden Zulassung teilweise auch nicht die europäischen Standards des Good Manufacturing Practice erfüllte. Doch das nun zugelassene GMP-konforme Artesunate Amivas wird die Logistik der Krankenhäuser deutlich vereinfachen, für die Ärzte werden rechtliche Risiken minimiert, und betroffene Patienten in kritischem Zustand können nun adäquat, sicher und leitlinienkonform versorgt werden.

Im Rahmen unserer Stellungnahme haben wir die vorhandene Evidenz zu Artesunate Amivas dargestellt. Ich möchte hier kurz die wichtigsten Punkte herausstellen: Die Wirksamkeit von Artesunate wurde in verschiedenen Studien untersucht. Prospektiv randomisierte Studien bei Reiserückkehrern in Europa sind jedoch aus logistischen und ethischen Gründen nicht möglich. Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Artesunate Amivas wurde daher vor allem auf die Studien SEAQUAMAT und AQUAMAT Bezug genommen.

In diesen zwischen 2003 und 2010 in Afrika bzw. Asien durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Verabreichung von Artesunate im Vergleich mit Chinin, ebenfalls ein wirksames Mittel gegen Malaria, zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt. Auf der Basis einer metaanalytischen Zusammenfassung dieser und weiterer kleinerer Studien zeigt sich, dass Artesunate das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um circa 24 Prozent und bei Erwachsenen um circa 45 Prozent senken kann. Wie bereits erwähnt, ist Artesunate daher zum globalen Behandlungsstandard der initialen Therapie für schwere Malaria geworden.

Verschiedene andere Studien, in Afrika, Asien und den USA durchgeführt, zeigten dabei eine gute Verträglichkeit für Artesunate, wobei die genaue Abgrenzung von krankheitsbedingten Symptomen und unerwünschten Ereignissen im Hinblick auf den kritischen Zustand der Patienten mit schwerer Malaria nicht einfach ist. Bekannte Nebenwirkungen wie beispielsweise die verzögerte Hämolyse nach der Behandlung mit Artesunate sind aufgrund der Erfahrung der Ärzte mit dem Wirkstoff gut handhabbar und spielen im Vergleich zur Reduktion des Mortalitätsrisikos eine untergeordnete Rolle. Ansonsten listet die Fachinformation eher unspezifische Nebenwirkungen, sodass Artesunate über ein bekanntes und verträgliches Sicherheitsprofil verfügt.

Zusammenfassend schließt das Orphan Drug Artesunat Amivas die bestehende therapeutische Lücke bei der initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern in Deutschland. Es ist das erste zugelassene GMP-konform hergestellte Produkt, mit dem betroffene Patienten in kritischem Zustand nun adäquat, sicher und leitlinienkonform versorgt werden können. Für die Ärzte werden mit Artesunate Amivas rechtliche Risiken minimiert, Großhändler und Krankenhäuser können es nun vorrätig halten, ohne dass eine Einfuhrgenehmigung oder eine ärztliche Bescheinigung erforderlich ist. Die Wirksamkeit von Artesunat ist dabei bereits seit über 20 Jahren bekannt. Im Vergleich mit Chinin kann das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um circa 24 Prozent und bei Erwachsenen um circa 45 Prozent gesenkt werden. Daher sehen wir trotz der bedauerlichen Umstände und Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung des G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Artesunat Amivas. – Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen und freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Jakob für Ihre Ausführungen. – Meine erste Frage schließt an das, was Sie gerade ausgeführt haben, und richtet sich an die beiden Kliniker. Sie haben berichtet, dass es in der Vergangenheit eine Versorgung mit diesem Wirkstoff gegeben hat, alternativ Behandlungen mit Chinin. Deshalb die Frage an Frau Professor Bélard und Herrn Professor Ramharter: Wie werden in der klinischen Praxis Personen mit schwerer Malaria hier bei uns initial behandelt? Und dann, auch das hat Herr Jakob adressiert: Gibt es Unterschiede in der Behandlung von Kindern bzw. Jugendlichen gegenüber Erwachsenen? Ich wäre dankbar, wenn Sie uns da ein wenig mitnehmen können. Ich mache das jetzt seit 13 Jahren hier, es ist das erste Mal, dass ich Malaria auf dem Tisch habe. Wir haben allerlei Wirkstoffe und Krankheitsbilder behandelt, aber das ist etwas spannendes Neues. Vor diesem Hintergrund müssen wir bei null beginnen. Frau Professor Bélard, bitte.

Frau Prof. Dr. Bélard (DTG): Guten Tag in die Runde und vielen Dank für die Erteilung des Wortes. Es wurde gerade gesagt, dass Artesunat weltweit das Standardpräparat für die Behandlung der schweren Malaria darstellt und so auch von der WHO empfohlen ist und auch in den deutschen Leitlinien als erstes Wahlmedikament bei der schweren Malaria empfohlen wird. Es gibt keinen Unterschied zwischen der Behandlung pädiatrischer oder erwachsener Patienten. Allein die Dosierung muss körpergewichtsadaptiert erfolgen.

Das Artesunat ist ein sehr schnell wirksames und sehr gut verträgliches Medikament, das sichtbar schnell eine klinische Besserung bei den Patienten herbeiführt und somit aktuell in Deutschland Standard der Therapie ist. Wie angekungen, stellt es die Ärzte vor rechtliche Schwierigkeiten, da dieses Präparat in Notfallsituationen eingesetzt werden muss. In denen bleibt selten Zeit für eine ausführliche Aufklärung über das hiesige, nicht zugelassene Präparat, das aus dem Ausland bezogen werden muss und dort unter Nicht-EU-Bedingungen hergestellt wird. Die Erfahrung mit dem Medikament Artesunat ist auf jeden Fall sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bélard. – Herr Ramharter, haben Sie ergänzende Worte?

Herr Prof. Dr. Ramharter (DTG): Ja, ich kann ergänzen: Ich bin schon so alt, dass ich noch erlebt habe, dass wir mit Chinin behandelt haben. Viele der jüngeren Kollegen kennen das nicht mehr, weil alle Zentren auf das Artesunat umgestellt haben. Das Chinin ist deutlich langsamer wirksam, hat viel mehr Nebenwirkungen und zum Teil sogar mitunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen, vor allem wenn man es mit multimorbiden Patienten zu tun hat, die vielleicht schon kardial Probleme, Komorbiditäten haben. In diesem Sinne ist für mich die Frage unstrittig, dass Artesunat für Kinder und für Erwachsene die Therapie der Wahl ist.

Etwas korrigierend zu dem einführenden Vortrag möchte ich sagen, dass nicht die überwiegende Zahl der Patienten eine schwere Malaria hat, sondern die Malaria kann sich schnell in eine schwere Malaria entwickeln, wenn sie nicht früh genug behandelt wird. Leider

passiert es allzu oft, dass wir die Patienten erst sehen, wenn sie kritisch krank sind, wenn sie Nierenversagen haben und auf die Intensivstation kommen.

Das heißt, von unserer Seite her ist der Bedarf zu 100 Prozent gegeben, ein Artesunat zur Verfügung zu haben. Wir sind sehr froh, wenn wir diese rechtlichen Bedenken nicht mehr haben, die die Produkte bisher geboten haben, wo wir nicht sicherstellen können, dass die nach GMP-Vorgaben produziert wurden und dies sowohl den Arzt als auch den Patienten Risiken aussetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage: Sie haben einige Daten und Studien dargelegt. Wir haben keine Erkenntnis zu den unerwünschten Ereignissen. Vielleicht können Sie aus praktischer Erfahrung etwas zur anämischen Hämolyse zum Beispiel sagen und wie die Nebenwirkungen sind, was erwartbar ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer kann von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Ramharter, bitte.

Herr Prof. Dr. Ramharter (DTG): Das eine ist die Post-Artemisinin-Hämolyse. Die tritt durchaus regelhaft etwa zehn bis 14 Tage nach Therapiebeginn auf, wobei man sagen muss, dass das eigentlich ein Zeichen ist, dass diese Therapie gut wirkt. Die Therapie wirkt so schnell und reduziert die Parasitämie so rasch, dass viele Erythrozyten überbleiben, die nach etwa 10 Tagen zerfallen. Das sieht man beim Chinin nicht, weil das Chinin viel zu langsam wirkt. Das heißt, es ist eine unerwünschte Nebenwirkung, die inhärent dadurch besteht, dass diese Substanz so rasch wirkt.

Von den anderen Nebenwirkungen her ist aus meiner Sicht eigentlich das Einzige, das noch relevant ist, eine Hypersensitivität, die allerdings so selten auftritt, dass man das in einem Klinikerleben meistens nicht zu Gesicht bekommt. Die Schätzungen sind bei 1 : 1.000 oder noch weniger. Es sind weltweit, glaube ich, keine lebensbedrohlichen Zwischenfälle beschrieben. Insgesamt ist die Verträglichkeit von Artesunat um viele Klassen besser als die alternative Therapie Chinin, die eigentlich keine Alternative mehr darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ramharter. – Frau Bélard, haben sie Ergänzungen?

Frau Prof. Dr. Bélard (DTG): Keine Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. Ich habe noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Teupen: Die Zulassung ist für Kinder sehr weit, ich nehme an, ab jedem Alter. In der Fachinformation sind Kinder, Säuglinge unter sechs Monaten. Dazu gibt es keine Daten. Würden Sie diese Kinder trotzdem behandeln? Die Frage geht auch an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Ramharter (DTG): Das ist etwas für Frau Bélard, sie ist Pädiaterin

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bélard, bitte.

Frau Prof. Dr. Bélard (DTG): Gerade bei den kleineren Kindern ist es so, dass sie in ihrer Symptomatik noch schwerer zu beurteilen sind, was die Klassifizierung der schweren versus die unkomplizierte Malaria angeht. Gleichzeitig sind sie sehr gefährdet, schwere Verläufe zu erleiden. Deshalb würden wir in einer Einzelfallentscheidung eher dazu tendieren, das Artesunat auch bei den jüngsten Patienten als eine Alternative einzusetzen, die sicherlich, wie gerade besprochen, mit höheren Nebenwirkungsprofilen einhergeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, zufrieden mit der Antwort?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Wenn es keine weiteren Fragen gibt, müssen wir auf der Basis dessen, was wir an nachgereichten Studien und was wir gerade gehört haben, schauen, was wir machen. Faktum ist: Es ist kein Dossier vorgelegt worden. Damit ist die Bewertung von Rechts wegen schon präjudiziert.

Aber unabhängig von der Bewertung ändert sich nichts daran, dass es dann im deutschen Versorgungskontext unkomplizierter zur Verfügung steht. Es wäre schön gewesen – wenn ich höre, dass es die Standardtherapie seit vielen Jahren ist –, wenn man einige belastbare Daten gehabt hätte, um zu einem echten, nicht quantifizierbaren oder sogar darüber hinausgehenden Zusatznutzen zu kommen. Aber die Rechtslage wird auf alle Fälle für diejenigen, die den Wirkstoff anwenden, einfacher werden.

Wenn es keine weiteren Fragen gibt, gebe ich, ich nehme an, Herr Jakob, Ihnen noch einmal die Möglichkeit, drei, vier Takte zu sagen. Aber es wird letztendlich darauf hinauslaufen, es ist der von der WHO und den Leitlinien empfohlene Therapiestandard. Wir haben gehört, das alternative Chinin haben jedenfalls jüngere Ärzte und Ärztinnen in der Anwendung nicht mehr erlebt. Aber wir haben keine Evidenz, die den Anforderungen des AMNOG genügt.

Sie haben gesagt, „nicht quantifizierbar“ sehen Sie. Es wird, weil kein Dossier vorliegt, ein unechter, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen sein. Aber darüber brauchen wir im Ergebnis nicht zu diskutieren. Herr Jakob, Sie dürfen das gerne wiederholen. – Das war für die Kollegen, die zugeschaltet sind, die den G-BA nicht so kennen. Wir haben selten den Fall, dass wir kein Dossier haben. Deshalb ist das etwas komisch. – Herr Jakob, bitte.

Herr Dr. Jakob (Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland): Danke, Herr Professor Hecken. Ich werde nur zwei Dinge dazu in dem Sinne wiederholen, dass das Orphan Drug Artesunate Amivas diese therapeutische Lücke in der Versorgung für Deutschland schließt. Es ist damit das erste zugelassene GMP-konform hergestellte Produkt in Deutschland, mit dem die Patienten in kritischem Zustand und adäquat sicher leitlinienkonform versorgt werden können.

Für die gesamten Kollegen, Ärzte, Krankenhäuser, Logistiken etc. wird es einfacher, und die rechtlichen Risiken sind minimiert. Die Wirksamkeit von Artesunate Amivas haben Sie super zusammengefasst. Es ist, das ist seit 20 Jahren bekannt, ... (akustisch unverständlich) und Chinin. Wie vorhin auch erwähnt, ist das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um circa 24 Prozent und bei Erwachsenen um 45 Prozent gesenkt worden. – Das in dem Sinne von der Seite des pharmazeutischen Herstellers als Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wie gesagt, was herauskommen wird, ist relativ klar, trotzdem danke schön. Mir war in dieser Drastik nicht klar, dass wir es hier mit dem Standardprodukt in der Versorgung zu tun haben. Aber ich habe Jura studiert, vor diesem Hintergrund verzeihen Sie es mir bitte. Ich habe in manchen Fällen einen Platz für Chininbehandlungen gesehen. Aber dass das hier so durchgängig ist, habe ich jetzt dazu gelernt. Damit wissen wir jetzt etwas über Malaria und hoffen, dass wir davon verschont bleiben. Ganz herzlichen Dank an die beiden Kliniker. Herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie werden die Bewertung bekommen, die ich schon angedeutet habe. Damit wünsche ich Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:26 Uhr