

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab

Vom 6. Februar 2020

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ravulizumab (Ultomiris®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	4
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten .....	10
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>13</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ravulizumab ist der 1. August 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. August 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ravulizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ravulizumab (Ultomiris®) gemäß Fachinformation**

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eculizumab

- b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eculizumab

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) ist der Antikörper Eculizumab zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zugelassen. Gemäß Fachinformation von Soliris® ist der klinische Nutzen bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Entsprechend ist vorliegend auch eine allogene Stammzelltransplantation nicht zu berücksichtigen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für Patienten mit klinischen Symptomen einer Hämolyse ausschließlich der Antikörper Eculizumab zugelassen. Zusätzlich zur Therapie mit Eculizumab sollen unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden (z. B. Substitution von Erythrozytenkonzentraten, Folsäure, Vitamin B12 und Eisen, prophylaktische Antikoagulation, frühzeitige antibiotische Therapie bakterieller Infektionen).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ravulizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Für erwachsene Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ist der Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt.

## Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab in der Patientenpopulation a) die Ergebnisse der Studie 301 vorgelegt.

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, untersucht wurde.

Die Patienten mussten innerhalb der 3 Monate vor Screening mindestens ein PNH-assoziiertes Symptom als Zeichen für eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (z.B. Fatigue, Hämoglobinurie, Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event, MAVE)). Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Laktatdehydrogenase (LDH) - Wert von  $\geq 1,5$ -mal der oberen Grenze des Normbereichs in die Studie eingeschlossen.

In die Studie 301 wurden 246 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Ravulizumab (N = 125) oder Eculizumab (N = 121) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach dem LDH-Wert zu Screening und der Transfusionsvorgeschichte (Anzahl Erythrozytenkonzentrat - Einheiten im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation). Die Studie umfasste eine 26-wöchige, offene Behandlungsphase.

Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, stellten in der Studie 301 die co-primären Endpunkte dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse), Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ -C30 und Nebenwirkungen.

Eine Begleitbehandlung war erlaubt, sofern diese im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich war. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Bis Woche 26 traten in der Studie 301 keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)*

Für den Endpunkt MAVE wurde der Anteil der Patienten mit einem MAVE anhand der Erhebung der unerwünschten Ereignisse herangezogen. Ein MAVE war in der Studien 301 a priori als eines der folgenden Ereignisse definiert: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose und andere.

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Fatigue (FACIT-Fatigue)*

Der Endpunkt Fatigue wurde anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) erhoben. Die FACIT-Fatigue Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, bestehend aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Die Auswertung erfolgte auf Basis des Gesamtscores aller 13 Items in Form einer Responderanalyse zur Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26.

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Transfusionsvermeidung*

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis zum Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, herangezogen.

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Durchbruchhämolyse*

Für den Endpunkt wird der Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse zu Woche 26 betrachtet. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit, Anämie, MAVE, einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel  $\geq 2$ -fach über der Obergrenze des Normbereichs, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das  $< 1,5$ -fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war.

Grundsätzlich sind DBH assoziierte Symptome patientenrelevant. Die angewandte Operationalisierung dieses Endpunktes verknüpft die Erhebung der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Wertes. Der LDH-Wert stellt einen Surrogatparameter dar. Die Ursachen für einen Anstieg dieses Laborwertes können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH Erkrankung. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, inwieweit alle Symptome, die im Rahmen einer DBH auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst worden sind. Für die umfassende Interpretation der Effekte von Ravulizumab auf das Auftreten einer DBH wäre eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome notwendig.

Mit den beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierung sowie der Wahl des Laborparameters wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse, in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab nicht herangezogen.

### Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität von Krebspatienten verwendet, grundsätzlich scheint er für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten mit

PNH ausreichend geeignet zu sein. Eine Abfrage von zusätzlichen Aspekten könnte jedoch die Relevanz des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit PNH erhöhen.

In der Studie 301 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den sechs verschiedenen Funktionsskalen des EORTC QLQ30-C30.

#### Nebenwirkungen

Bis Woche 26 sind in der Studie 301 weder Abbrüche wegen UEs noch Infektionen verursacht durch Menigokokken aufgetreten. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 301 auf Basis einer randomisiert, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie. In die Studie wurden ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen. Somit liegen für Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, keine Daten vor.

In der vorgelegten Studie traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

In Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab.

Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30.

Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

#### b) Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit $\geq$ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Für erwachsene Patienten mit PNH, die Eculizumab seit  $\geq$  6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ist der Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt.

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab in der Patientenpopulation b) die Ergebnisse der Studie 302 vorgelegt.

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen

Patienten mit PNH, die zuvor  $\geq 6$  Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren, untersucht wurden.

Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert von  $\leq 1,5$ -mal über dem Normbereich aufweisen und der LDH-Wert durfte in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation nicht  $> 2$ -mal über dem Normbereich gewesen sein. Zudem durfte bei Patienten in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation kein MAVE aufgetreten sein.

In die Studie 302 wurden 197 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Ravulizumab (N = 98) oder Eculizumab (N = 99) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach der Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der 1. Studienmedikation erhalten: ja oder nein). Die Studie umfasste eine 26-wöchige, offene Behandlungsphase, gefolgt von einer Extensionsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die randomisierte Studienphase bis Woche 26 herangezogen.

Die Hämolyse, operationalisiert als mittlere Veränderung des LDH-Wertes zu Woche 26, stellte den primären Endpunkt in Studie 302 dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität (MAVE, Fatigue, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse), Lebensqualität (EORTC-QLQ-30) und Nebenwirkungen.

Eine Begleitbehandlung war erlaubt, sofern diese im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich waren. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es wird darauf hingewiesen, dass die jeweiligen Operationalisierungen der Endpunkte in Studie 302 analog zu der Erhebung der jeweiligen Endpunkte in Studie 301 durchgeführt wurden. Die Erläuterungen zu den einzelnen Endpunkten gelten demnach für Studie 302 wie zuvor beschrieben.

#### Mortalität

Bis Woche 26 traten in der Studie 302 keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *MAVE*

Bis Woche 26 traten keine MAVE in der Studie 301 auf.

##### *Fatigue (FACIT-Fatigue)*

Für die Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue Skala, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

##### *Transfusionsvermeidung*

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Durchbruchhämolyse

Aufgrund der zuvor beschriebenen Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunktes Durchbruchhämolyse ist der Endpunkt nicht Bestandteil der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens.

### Lebensqualität

Für 5 von 6 Items der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Item globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. (1,8 vs. -2,7; MD 4,52 [95 %-KI 0,17;8,87]; p = 0,042). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,29 [0,01; 0,57]).

### Nebenwirkungen

Bis Woche 26 sind in der Studie 302 weder Abbrüche wegen UEs noch Infektionen verursacht durch Menigokokken aufgetreten. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der Studie 302 auf Basis einer randomisierten, offenen und direktvergleichenden Phase III-Studie.

In den vorgelegten Studien traten keine Todesfälle auf, so dass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

In Bezug auf die Endpunkte MAVE, Fatigue und Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität besteht kein Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab.

Es bestehen weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30.

Die vorgelegten Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab vor, so dass insgesamt für Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die Eculizumab seit  $\geq 6$  Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die Patienten mit PNH im vorgelegten Dossier nicht in therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (Patientenpopulation a)) und vorbehandelte Patienten ( $\geq 6$  Monate Eculizumab, stabil eingestellt) (Patientenpopulation b)).

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit zur Prävalenz der PNH in Deutschland (Angaben zur oberen Grenze). Weiterhin ist die methodische Herleitung des Anteils mit hoher Krankheitsaktivität oder mit Eculizumab-Vorbehandlung ohne hohe Krankheitsaktivität mit Unsicherheiten behaftet.

Den Angaben zur Anzahl der Patienten in Patientenpopulation a) und b) werden die Berechnungen vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt.

## **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 Ultomiris® (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Dezember 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/ultomiris-epar-all-authorised-presentations\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/ultomiris-epar-all-authorised-presentations_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten und Patienten, die Ravulizumab voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt. Das Schulungsmaterial für Patienten enthält neben der Packungsbeilage einen Leitfaden für Patienten sowie eine Patientenkarte.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2020).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017

– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)<sup>2</sup>.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab	alle 8 Wochen	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Eculizumab	alle 12 - 16 Tage	22 - 30	1	22 - 30

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	3300 mg	3300 mg	11 x 300 mg	6	66 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Eculizumab	900 mg	900 mg	3 x 300 mg	22 - 30	66 - 90 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	1	5.694,98 €	1,77 €	324,66 €	5.368,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	1	5.877,61 €	1,77 €	335,09 €	5.540,75 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020

### 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der

Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### 3. Bürokratiekosten

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ravulizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Dezember 2019 statt.

Mit Schreiben vom 10. Dezember 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Dossier vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Januar 2020 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Dezember 2019 21. Januar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken