

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 (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS))

Vom 21. Januar 2021

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
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.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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

Der Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Juni 2020 hat Ravulizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Juli 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ravulizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

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 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 Methoden¹ 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 von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):

siehe zugelassenes neues Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- 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.

¹ 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 vorliegenden Anwendungsgebiet ist Eculizumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr limitiert. Gemäß der einzigen zur Verfügung stehenden Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)² soll Eculizumab als Erstlinientherapie beim Komplement-vermittelten (atypischen) Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) verwendet werden. Diese Leitlinie adressiert zwar Kinder und Jugendliche, Eculizumab ist jedoch auch zur Behandlung von Erwachsenen mit aHUS zugelassen und stellt, wie unter zu 1. beschrieben, den einzig zugelassenen Wirkstoff dar.

In der Gesamtschau hält es der G-BA daher für sachgerecht Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet festzulegen. Zusätzlich zur Therapie mit Eculizumab sollen unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

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:

Für Ravulizumab zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, ist ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis:

Da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens im Dossier Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Dabei zieht er sowohl für Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Eculizumab) jeweils zwei Studien heran; zu Ravulizumab die beiden Zulassungstudien 311 und 312, zu Eculizumab die beiden Studien C10-003 und C10-004. Hierbei legt der

² Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. S2k-Leitlinie: hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. AWMF-Registernr. 166/002. 2016.

pharmazeutische Unternehmer für Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden (komplementinhibitor-naive Patienten), die Vergleiche getrennt nach pädiatrischer und erwachsener Patientenpopulation vor. In den Vergleich mit pädiatrischen Patienten bezieht er die Studien 312 und C10-003 ein, der Vergleich mit erwachsenen Patienten umfasst die Studien 311 und C10-004.

Zu den Studien zu Ravulizumab (Studie 311, Studie 312)

Bei den gegenwärtig noch laufenden, einarmigen, multizentrischen Studien 311 und 312 handelt es sich um die pivotalen Studien zu Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie 311 schloss komplementinhibitor-naive erwachsene Patienten mit aHUS ein. In die Studie 312 wurden an aHUS erkrankte Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ab einem Körpergewicht von 5 kg in zwei Kohorten eingeschlossen. In Kohorte 1 wurden komplementinhibitor-naive Patienten eingeschlossen, in Kohorte 2 Patienten, die zuvor für mindestens 90 Tage eine Behandlung mit Eculizumab erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen hatten.

In beide Studien wurden Patienten eingeschlossen, bei denen während des Screenings oder bis zu 28 Tage zuvor eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) vorlag. Diese wurde anhand definierter Laborparameter zu Thrombozytenanzahl, Laktatdehydrogenase (LDH)- und Hämoglobin-Konzentration sowie dem Serumkreatinin-Spiegel bestimmt. Ausgeschlossen waren Patienten mit anderen Ursachen der TMA, mit regelmäßiger Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung sowie einer Plasmatherapie zur Behandlung der aktuellen TMA für ≥ 28 Tage vor Beginn des Screenings.

In die Studie 312 wurden 31 Kinder und Jugendliche, darunter 21 in Kohorte 1, eingeschlossen. 3 Kinder und Jugendliche aus Kohorte 1 wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, und gingen nicht in die Auswertung ein. In die Studie 311 wurden 58 Erwachsene eingeschlossen, von denen nachträglich zwei von der Studienauswertung ausgeschlossen wurden, da diese ebenfalls nicht die Einschlusskriterien erfüllten.

Die Behandlung mit Ravulizumab erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Abweichungen hiervon ergeben sich daraus, dass Ravulizumab gemäß Fachinformation erst ab einem Körpergewicht von 10 kg verabreicht werden darf. In die Studie 312 wurden hingegen 4 von 31 Patienten (12,9 %; Kohorte 1: $n = 3$, Kohorte 2: $n = 1$) mit einem Körpergewicht < 10 kg eingeschlossen.

Primärer Endpunkt beider Studien war das vollständige TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode, gemessen anhand einer Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl und LDH) und einer Verbesserung der Serum-Kreatinin-Konzentration um ≥ 25 % im Vergleich zu Behandlungsbeginn. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Nach der initialen Evaluationsperiode konnten die Patienten in einer Extensionsperiode von bis zu 2 Jahren (Studie 311) bzw. 4,5 Jahren (Studie 312) oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit Ravulizumab weiterhin erhalten.

Zu den Studien zu Eculizumab (C10-003, C10-004)

In die einarmigen, multizentrischen Studien C10-003 und C10-004 wurden pädiatrische (Körpergewicht von mindestens 5 kg) bzw. erwachsene Patienten mit aHUS eingeschlossen. Für einen Studieneinschluss musste in beiden Studien eine TMA basierend auf definierten Laborparametern (Thrombozytenanzahl, Laktatdehydrogenase (LDH)- und Hämoglobin-Konzentration sowie Serumkreatinin-Spiegel) vorliegen.

Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Patienten mit anderen Ursachen der TMA, mit regelmäßiger Dialyse bei terminaler Nierenerkrankung sowie - nur in der Studie C10-003 -

einer Plasmatherapie zur Behandlung der aktuellen TMA für > 5 Wochen vor Beginn des Screenings.

In die Studien C10-003 und C10-004 wurden 22 pädiatrische bzw. 41 erwachsene Patienten eingeschlossen, wobei in der Studie C10-003 ein Patient nachträglich als nicht für die Studie geeignet erachtet und von den Analysen ausgeschlossen wurde.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien gemäß den Vorgaben der Fachinformation zu Eculizumab.

Primärer Endpunkt der Studien C10-003 und C10-004 war das vollständige TMA-Ansprechen während der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode entsprechend der Operationalisierung in den Studien mit Ravulizumab. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zu Morbidität und UEs.

Nach der initialen Evaluationsperiode konnten die Patienten in einer Extensionsperiode von bis zu 2 Jahren oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit Eculizumab weiterhin erhalten.

Zu den vorgelegten Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Im Dossier für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab zu komplementinhibitornaiven erwachsenen Patienten die einarmigen Studien 311 und C10-004 und für den Vergleich zu komplementinhibitornaiven, pädiatrischen Patienten die Kohorte 1 der Studie 312 und die Studie C10-003 heran.

Dabei vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einzelnen Studienarme sowohl für die pädiatrischen wie auch für die erwachsenen Patienten zunächst deskriptiv. Um für Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt er darüber hinaus für beide Populationen jeweils einen Vergleich der einarmigen Studien anhand selektierter Patientencharakteristika mittels Propensity-Score-Matching durch. Diese Auswertungen legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht für alle betrachteten Endpunkte vor, derartige Auswertungen fehlen z.B. zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Den Zusatznutzen leitet der pharmazeutische Unternehmer für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen anhand des deskriptiven Vergleichs ab, für die Endpunkte auf Nutzenseite hingegen auf Basis der Vergleiche nach Propensity-Score-Matching.

Beim Vergleich der Studien mit pädiatrischen Patienten zeigt sich dabei in keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Beim Vergleich der Studien mit erwachsenen Patienten sind bei einzelnen Analysen verschiedener Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab zu beobachten. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden hierzu jedoch weder Effektschätzungen noch Konfidenzintervalle zu den Auswertungen vorgelegt.

Für die Teilpopulation der Patienten, die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Daten vor.

Bewertung:

Insgesamt sind sämtliche vorgelegten Vergleiche mit bewertungsrelevanten Limitationen behaftet. So ist zunächst die Vergleichbarkeit der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nur teilweise beurteilbar, da relevante Informationen zur Vergleichbarkeit innerhalb der komplementinhibitornaiven pädiatrischen bzw. erwachsenen Patientenpopulationen fehlen. Für die Ravulizumab-Studie 311 mit erwachsenen Patienten liegen keine Angaben zur medizinischen Vorgeschichte vor und zu beiden Studien mit Eculizumab fehlen Informationen zu extrarenalen Anzeichen und Symptomen des aHUS vor Studienbeginn. Des Weiteren bleibt unklar, ob die Durchführung supportiver Maßnahmen

zusätzlich zur Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab in den Studien hinreichend vergleichbar ist. Hierbei ist insbesondere unsicher, inwieweit der nur in den Eculizumab-Studien erlaubte und erfolgte Einsatz einer Plasmatherapie eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien ermöglicht.

Darüber hinaus sind die vorgelegten Auswertungen zum Propensity Score Matching sowohl für die komplementinhibitornaive pädiatrische als auch für die komplementinhibitornaive erwachsene Patientenpopulation unvollständig. Derartige Auswertungen fehlen z.B. zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen.

Zudem bleiben, trotz der teilweise vorgenommenen Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung, die Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.

Angesichts dieser Unsicherheiten sind auch die beim Vergleich der Studien mit erwachsenen Patienten bei einzelnen Analysen verschiedener Endpunkten beobachteten statistisch signifikanten Unterschiede – unbenommen einer Bewertung ihrer Patientenrelevanz - nicht groß genug, als dass ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Für die Teilpopulation der Patienten, die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Daten vor.

In der Gesamtschau sind daher die für die Bewertung von Ravulizumab zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Ultomiris mit dem Wirkstoff Ravulizumab:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Eculizumab bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Zu Ravulizumab zieht er die beiden Zulassungsstudien 311 und 312 und zu Eculizumab die beiden Studien C10-003 und C10-004 heran. Hierbei legt der pharmazeutische Unternehmer für Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden (komplementinhibitornaive Patienten), die Vergleiche getrennt nach pädiatrischer und erwachsener Patientenpopulation vor. In den Vergleich mit pädiatrischen Patienten bezieht er die Studien 312 und C10-003 ein, der Vergleich mit erwachsenen Patienten umfasst die Studien 311 und C10-004. Für die Teilpopulation der Patienten, die Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Daten vor.

Insgesamt sind sämtliche vorgelegten Vergleiche insbesondere aufgrund einer eingeschränkt beurteilbaren Vergleichbarkeit der Studien und der fehlenden Randomisierung mit bewertungsrelevanten Limitationen behaftet. Somit sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere daraus, dass die Schätzung der Untergrenze auf Daten des vom pharmazeutischen Unternehmers initiierten globalen nicht interventionellen aHUS-Registers basiert, wobei vermutlich nicht alle Patienten in Deutschland in diesem Register erfasst sind. Hinsichtlich der Schätzung der Obergrenze ist aus der hierfür verwendeten Quelle insbesondere die Übertragbarkeit von Anteilswerten und deren Eignung für die Hochrechnung unklar.

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: 28. Oktober 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder Nierenerkrankungen 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-Steuer (Stand: 1. Januar 2021).

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

Die Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels mit dem Wirkstoff Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab erfolgen nach einem körpergewichtsbasierten Dosierungsschema. Die Angaben der Jahrestherapiekosten erfolgen auf Basis einer Spanne zwischen dem jeweils geringstmöglichen Bereich des Körpergewichts und dem maximal möglichen Bereich des Körpergewichts gemäß den Angaben in den Fachinformationen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab				
geringstmöglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 10 bis < 20 kg KG	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
maximal möglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 100 kg KG	1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab				
geringstmöglicher Bereich des Körpergewichts: 10 bis < 20 kg KG	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
maximal möglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 40 kg KG	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ravulizumab					
geringstmöglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 10 bis < 20 kg KG	600 mg	600 mg	2 x 300 mg	13,0	26 x 300 mg
maximal möglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 100 kg KG	3600 mg	3600 mg	3 x 1100 mg + 1 x 300 mg	6,5	19,5 x 1100 mg + 6,5 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab					
geringstmöglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 10 bis < 20 kg KG	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
maximal möglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 40 kg KG	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	26,1	104,4 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 § 130a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab 300 mg	1 IFK	5.265,85 €	1,77 €	0,00 €	5.264,08 €
Ravulizumab 1100 mg	1 IFK	19.280,92 €	1,77 €	0,00 €	19.279,15 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5.877,61 €	1,77 €	335,09 €	5.540,75 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021

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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Oktober 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juli 2020 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 29. Oktober 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Dezember 2020 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 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 12. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2020 5. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	21. Januar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-----------------	---

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken