

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale
Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten)

Vom 18. März 2022

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.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

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 1. September 2021 hat Ravulizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. September 2021, 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 (Behandlung pädiatrischer Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 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.

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 erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.03.2022):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

- b) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 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.
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. Neben Ravulizumab ist zur Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit PNH der Wirkstoff Eculizumab zugelassen.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse zu Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen 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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab ergeben sich zwei distinkte Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel. Einerseits die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, andererseits das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes, der unter einer Vortherapie mit Eculizumab erreicht wurde.

Bezüglich dieser Therapiesituationen ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen äußerst limitiert. Im Rahmen der systematischen Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien konnte lediglich ein systematischer Review identifiziert werden, aus dem hervorgeht, dass Eculizumab allgemein für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit PNH eine Behandlungsoption darstellt.

Gemäß den schriftlichen Äußerungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften besteht bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität die Indikation zur Therapie mit Eculizumab. Hinsichtlich der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, kann entsprechend der Äußerungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften die Therapie mit Eculizumab fortgeführt werden.

In der Gesamtschau hält es der G-BA daher für sachgerecht sowohl für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse (Patientengruppe a)) als auch für diejenigen, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind (Patientengruppe b)), Eculizumab als zweckmäßigen Vergleichstherapie festzulegen.

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) Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit \geq 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 (mit der Intervention Ravulizumab) und M07-005 (mit der Intervention Eculizumab) vor und stellt die Ergebnisse dieser beiden Studien rein deskriptiv gegenüber.

Studie ALXN1210-PNH-304

Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 handelt es sich um eine laufende einarmige Phase III-Studie. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre mit PNH eingeschlossen, von denen vier Patientinnen und Patienten Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Für die restlichen acht Patientinnen und Patienten kann unter Berücksichtigung der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers davon ausgegangen werden, dass diese grundsätzlich Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Insbesondere da demnach jeweils sieben der acht Patientinnen und Patienten (87,5 %) vor Studieneinschluss länger als sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt waren bzw. hinsichtlich der klinischen Stabilität zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert unterhalb des eineinhalbfachen des oberen Normbereichs aufwiesen.

Alle Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielten Ravulizumab für 26 Wochen, gefolgt von einer bis zu vierjährigen Extensionsphase. Die primäre Analyse erfolgte nach 26 Wochen Behandlung.

Studie M07-005

Bei der Studie M07-005 handelt es sich um eine einarmige Phase I / II-Studie. Insgesamt wurden sieben Patientinnen und Patienten ab zwei bis < 18 Jahren mit PNH eingeschlossen, die sämtlich Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Die Patientinnen und Patienten erhielten Eculizumab für 12 Wochen.

Bewertung

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auch ausweislich der jeweiligen Fachinformationen als lebenslange Behandlung empfohlen. Im Anwendungsgebiet der PNH werden vor diesem Hintergrund Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) als für die Nutzenbewertung ungeeignet angesehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Studie M07-005 gewählte, 12-wöchige Behandlungsdauer ist folglich nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304, in der die Patientinnen und Patienten über 26 Wochen behandelt und beobachtet wurden. Der vorgelegte Vergleich der beiden Studien ist daher für die vorliegende Bewertung zu Patientengruppe a) nicht geeignet.

Da sämtliche Patientinnen und Patienten der Studie M07-005 Patientengruppe a) zuzuordnen sind, liegen zur Bewertung von Patientengruppe b) keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a) und b) 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.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg 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

Somit ergeben sich folgende Patientengruppen:

a) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

und

b) Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind.

Zu den Patientengruppen a) und b)

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a) und b) legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 (mit der Intervention Ravulizumab) und M07-005 (mit der Intervention Eculizumab) vor und stellt die Ergebnisse dieser beiden Studien rein deskriptiv gegenüber.

Die 12-wöchige Behandlungsdauer im Rahmen der Studie M07-005 ist vor dem Hintergrund des chronischen Charakters der Erkrankung und der lebenslang empfohlenen Behandlung der Patientinnen und Patienten zu kurz für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304. Der Vergleich der beiden Studien ist daher für die vorliegende Bewertung zu Patientengruppe a) nicht geeignet.

Da sämtliche Patientinnen und Patienten der Studie M07-005 Patientengruppe a) zuzuordnen sind, liegen zur Bewertung von Patientengruppe b) keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Patientengruppe a) und b) nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zu den Patientenzahlen getrennt nach den Patientengruppen a) und b) vor. Dem Beschluss werden daher bezüglich der Obergrenzen die diesbezüglichen Berechnungen des IQWiG aus der Dossierbewertung zugrunde gelegt. Die Untergrenzen entsprechen jeweils der Angabe des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier.

Hinsichtlich der Untergrenzen wird davon ausgegangen, dass es sich um eine Unterschätzung handelt, da mehreren Quellen zufolge die Patientenzahl in der Untergrenze höher liegt. So hatte beispielsweise der pharmazeutische Unternehmer im Verfahren zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit PNH den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PNH, die bei Krankheitsbeginn unter 18 Jahre alt sind, mit 6,3 % beziffert.

Auch die Obergrenzen sind mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere da bei der Ermittlung der jeweiligen Anteilswerte, die der Berechnung der Obergrenzen zugrunde liegen, unklar bleibt, ob es sich bei den Patientinnen und Patienten, die mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden, jedoch zu Behandlungsbeginn nicht die Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität erfüllten, tatsächlich um diejenigen handelt, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

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: 9. Februar 2022):

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 erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Ravulizumab erhöhten Risikos einer Meningokokkeninfektion.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2022).

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.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf die Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH. Die Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels mit dem Wirkstoff Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (bei einem Körpergewicht < 40 kg) erfolgen nach einem körpergewichtsbasierten Dosierungsschema. Die Angaben der Jahrestherapiekosten erfolgen entsprechend auf Basis einer Spanne zwischen 10 kg Körpergewicht und 67 kg Körpergewicht. Die obere Grenze bildet dabei das durchschnittliche Körpergewicht von 17 bis unter 18-Jährigen gemäß den durchschnittlichen Körpermaßen aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“.²

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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab				
≥ 10 bis < 20 kg KG	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
≥ 60 bis < 100 kg KG	1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Eculizumab				
≥ 10 bis < 20 kg KG	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
≥ 40kg KG	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab ≥ 10 bis < 20 kg KG	600 mg	600 mg	2 x 300 mg	13,0	26,0 x 300 mg
≥ 60 bis < 100 kg KG	3300 mg	3300 mg	3 x 1100 mg	6,5	19,5 x 1100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Eculizumab					
≥ 10 bis < 20 kg KG	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
≥ 40kg KG	900 mg	900 mg	3 x 300 mg	26,1	78,3 x 300 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab 300 mg	1 IFK	5 266,08 €	1,77 €	0,00 €	5 264,31 €
Ravulizumab 1100 mg	1 IFK	19 281,15 €	1,77 €	0,00 €	19 279,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Eculizumab	1 IFK	5 877,85 €	1,77 €	335,09 €	5 540,99 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2022

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. 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. September 2021 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 29. September 2021 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 21. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 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 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Februar 2022 2. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken