



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Ravulizumab

Vom 21. Januar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	14
6. Anhang	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B. Bewertungsverfahren	21
1. Bewertungsgrundlagen	21
2. Bewertungsentscheidung	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2 Nutzenbewertung	21
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	21
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.2.4 Therapiekosten	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	29
5.1 Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH	29

5.2	Stellungnahme Prof. Dr. med. Lars Pape - Universitätsklinikum Essen	42
5.3	Stellungnahme Prof. Dr. med. Hermann Haller, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)	48
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Dominik Müller, Charité, Universitätsmedizin Berlin und PD Dr. Jun Oh, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	53
5.5	Stellungnahme PD Dr. med. Anja Gäckler, Universitätsklinikum Essen und Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln	59
5.6	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	65
5.7	Stellungnahme Prof. Dr. Thorsten Feldkamp - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Prof. Dr. Nils Heyne - Universitätsklinikum Tübingen	77
5.8	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	86
5.9	Stellungnahme Prof. Dr. Jan Menne - KRH Klinikum Siloah, Hannover	91
D.	Anlagen	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	97
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	115

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Taxe (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 körperrgewichtsbasierten 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					
Ravulizumab					
geringstmöglicher Bereich des Körpergewichts:	600 mg	600 mg	2 x 300 mg	13,0	26 x 300 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
≥ 10 bis < 20 kg KG 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 maximal möglicher Bereich des Körpergewichts: ≥ 40 kg KG	300 mg 1200 mg	300 mg 1200 mg	1 x 300 mg 4 x 300 mg	26,1 26,1	26,1 x 300 mg 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	Packungsröße	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5.877,61 €	1,77 €	335,09 €	5.540,75 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

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

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 26. Januar 2021 (BAnz AT 24.02.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 6. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ravulizumab

Beschluss vom: 21. Januar 2021
In Kraft getreten am: 21. Januar 2021
BAnz AT 05.03.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2020):

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 neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

ca. 210 – 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	136.866,08 € - 410.159,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	144.613,58 € - 578.454,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €
				13,0	923,00 €
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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: Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS))**

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), der durch die Bekanntmachung vom 26. Januar 2021 (BAnz AT 24.02.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 6. Februar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ravulizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2020):

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. Januar 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



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

ca. 210 bis 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	136 866,08 € – 410 159,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	144 613,58 € – 578 454,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €
				13,0	923,00 €
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Juli 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ravulizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisch-



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ravulizumab
- **Handelsname:** Ultomiris
- **Therapeutisches Gebiet:** Atypisches Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.11.2020
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-557)

Modul 1

(PDF 412.19 kB)

Modul 2

(PDF 816.91 kB)

Modul 3

(PDF 1.15 MB)

Modul 4

(PDF 13.06 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 529.52 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/575/>

02.11.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisch- Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eculizumab

Stand der Information: Oktober 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.11.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 502.30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.11.2020
 - Mündliche Anhörung: 07.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155.50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.11.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ravulizumab - 2020-08-01-D-557*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 07.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Dezember 2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	23.11.2020
Prof. Dr. med. Lars Pape - Universitätsklinikum Essen	20.11.2020
Prof. Dr. med. Hermann Haller - Medizinische Hochschule Hannover (MHH)	20.11.2020
Prof. Dr. Dominik Müller - Charité, Universitätsmedizin Berlin und PD Dr. Jun Oh - Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	20.11.2020
PD Dr. med. Anja Gäckler - Universitätsklinikum Essen und Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter - Uniklinik Köln	21.11.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.11.2020
Prof. Dr. Thorsten Feldkamp - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Prof. Dr. Nils Heyne - Universitätsklinikum Tübingen	23.11.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.11.2020
Prof. Dr. Jan Menne - KRH Klinikum Siloah, Hannover	23.11.2020

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH						
Martinka, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Arnold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frick, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Emmermann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. med. Lars Pape - Universitätsklinikum Essen						
Prof. Dr. med. Lars Pape	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Hermann Haller - Medizinische Hochschule Hannover (MHH)						
Prof. Dr. med. Hermann Haller	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Dr. Pape- Uniklinikum Essen						
Herr Dr. Pape-	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						

Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rascher, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Thorsten Feldkamp - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel						
Prof. Dr. Feldkamp	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Jan Menne - KRH Klinikum Siloah, Hannover						
Prof. Dr. Menne	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	20. November 2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Begleitende Plasmatherapie in den klinischen Studien mit Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab</p> <p>In der Dossierbewertung vom 29.10.2020 weist das IQWiG darauf hin, dass Patientinnen und Patienten in den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 gemäß Studienprotokoll ab der Gabe der ersten Dosis Ravulizumab keine Plasmatherapie erhalten durften. In den Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 hingegen war der Einsatz von Plasmatherapie begleitend zur Behandlung mit Eculizumab erlaubt (1).</p> <p>Diese Unterschiede zwischen den Studien im Hinblick auf den Einsatz von Plasmatherapie sind auf Fortschritte und neue wissenschaftliche Erkenntnisse in der Behandlung des aHUS zurückzuführen. Der erste Patient wurde in den Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 jeweils im Jahr 2010 eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt war die Plasmatherapie trotz stark limitierter Evidenzlage die empfohlene Erstlinientherapie zur Behandlung des aHUS. Eine spezifische Therapie des aHUS stand zum damaligen Zeitpunkt nicht zur Verfügung (2-6). Aus diesem Grund wurde die Möglichkeit einer begleitenden Plasmatherapie, insbesondere als Rettungstherapie, in den Protokollen der Studien C10-003 und C10-004 verankert (7, 8). Auch gemäß der aktuell gültigen Fachinformation kann Plasmaaustausch/Plasmainfusion (Plasmapherese, Plasmaaustausch oder Infusion mit Fresh Frozen Plasma) gleichzeitig zur Behandlung mit Eculizumab in Erwägung gezogen werden. Dabei ist jedoch nach jeder Intervention mit Plasmaaustausch/Plasmainfusion eine zusätzliche Gabe von</p>	<p>In der Gesamtschau 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.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Eculizumab erforderlich (9) (siehe Tabelle 1), was ebenfalls in den Protokollen der klinischen Studien C10-003 und C10-004 verankert war (7, 8).</p> <p><i>Tabelle 1: Zusätzliche Gabe von Eculizumab (Soliris®) bei gleichzeitigem Plasmaaustausch/Plasmainfusion (9)</i></p> <table border="1" data-bbox="203 598 1135 1225"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 598 427 770">Art der Plasma-intervention</th> <th data-bbox="427 598 580 770">Letzte Soliris-Dosis</th> <th data-bbox="580 598 862 770">Zusätzliche Soliris-Dosis nach jeder Intervention mit Plasmaaustausch/ Plasmainfusion</th> <th data-bbox="862 598 1135 770">Zeitpunkt der zusätzlichen Soliris-Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 770 427 1117" rowspan="2">Plasmapherese oder Plasmaaustausch</td> <td data-bbox="427 770 580 943">300 mg</td> <td data-bbox="580 770 862 943">300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung</td> <td data-bbox="862 770 1135 943" rowspan="2">Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 943 580 1117">≥ 600 mg</td> <td data-bbox="580 943 862 1117">600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1117 427 1225">Infusion mit Fresh Frozen Plasma</td> <td data-bbox="427 1117 580 1225">≥ 300 mg</td> <td data-bbox="580 1117 862 1225">300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion</td> <td data-bbox="862 1117 1135 1225">60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zum Zeitpunkt der Initiierung der klinischen Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS hatte sich Eculizumab bereits</p>	Art der Plasma-intervention	Letzte Soliris-Dosis	Zusätzliche Soliris-Dosis nach jeder Intervention mit Plasmaaustausch/ Plasmainfusion	Zeitpunkt der zusätzlichen Soliris-Dosis	Plasmapherese oder Plasmaaustausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion	60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion	
Art der Plasma-intervention	Letzte Soliris-Dosis	Zusätzliche Soliris-Dosis nach jeder Intervention mit Plasmaaustausch/ Plasmainfusion	Zeitpunkt der zusätzlichen Soliris-Dosis												
Plasmapherese oder Plasmaaustausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung												
	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung													
Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion	60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion												

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als neue Erstlinientherapie des aHUS etabliert und auch für prävalente Patienten mit aHUS wird seitdem ein schnellstmöglicher Therapiebeginn mit Eculizumab und das Absetzen von Plasmatherapie empfohlen (10-16). Der allgemeine Nutzen von Plasmatherapie ist dagegen seither umstritten. So treten bei 31 % der mit Plasmaaustausch/Plasmainfusion behandelten Kinder Komplikationen wie eine Infektion des Venenkatheters, Thrombose oder Blutungen auf, sodass eine Plasmatherapie insbesondere bei Kindern mit einer erheblichen Morbidität einhergeht (12, 17). Zudem schreitet das aHUS bei bis zu 75 % aller Patienten trotz einer durch Plasmatherapie erzielten vollständigen oder partiellen Remission schließlich zu einer terminalen Niereninsuffizienz fort oder führt sogar zum Tod (11, 12, 14, 17). Aufgrund dieser neuen medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen von Plasmatherapie bei aHUS war diese in den Ravulizumab-Studien ALXN1210-aHUS-312 und ALXN1210-aHUS-311, in denen jeweils im Jahr 2017 der erste Patient mit Ravulizumab behandelt wurde, nicht als begleitende Behandlung vorgesehen (18, 19). Dementsprechend enthält auch die aktuell gültige Fachinformation keine spezifischen Hinweise zur gleichzeitigen Anwendung von Ravulizumab und einer Plasmapherese oder Plasmaaustausch oder Infusion von gefrorenem Frischplasma (20).</p> <p>Nichtsdestotrotz konnte bei den in den Ravulizumab-Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Plasmatherapie initiiert werden. Diese Fälle sind in den Studienunterlagen als Protokollverstöße hinreichend dokumentiert, wobei der Erhalt einer Plasmatherapie in allen Fällen zum Ausschluss der betreffenden Patientinnen und Patienten aus der jeweiligen Studie führte. Bei den pädiatrischen Patienten der Studie ALXN1210-aHUS-312 wurden keine Fälle mit Erhalt einer Plasmatherapie dokumentiert. In der Studie ALXN1210-aHUS-311 wurde bei lediglich 3/58 erwachsenen Patienten (5,2 %) eine Plasmatherapie durchgeführt (21, 22). Im</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegensatz dazu war in den Eculizumab-Studien bei 2/22 pädiatrischen Patienten (9,1 %) und bei 13/41 erwachsenen Patienten (31,7 %) eine begleitende Plasmatherapie mit den entsprechenden zusätzlichen Gaben von Eculizumab notwendig (23, 24).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
11, 4 ff	<p>Anmerkung: Zu unterstützenden Maßnahmen in den im Nutzendossier vorgelegten Studien merkt das IQWiG an: <i>„Ob für die Eculizumab-Studien Einschränkungen bezüglich der nicht pharmakologischen supportiven Therapie bestanden, lässt sich den vorliegenden Informationen in Modul 4 A nicht detailliert entnehmen. Es ist daher unklar, ob die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Thrombozyten in den Eculizumab-Studien möglich war.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Laut Studienprotokoll der Eculizumab-Studien C10-003 und C10-004 waren palliative und supportive Maßnahmen im Studienverlauf uneingeschränkt erlaubt. Lediglich die Gabe von Rituximab war verboten. Intravenöse Immunglobuline durften nur zur Behandlung einer nicht in Zusammenhang mit dem aHUS stehenden Erkrankung, wie z.B. Hypogammaglobulinämie, verabreicht werden. Andere immunsuppressive Therapien wie Steroide, mTOR-Inhibitoren oder Calcineurin-Inhibitoren waren nur unter den folgenden Umständen erlaubt: (1) als Teil einer Therapie zur Prävention einer Abstoßungsreaktion bei stattgehabter Transplantation, (2) bei bestätigtem Vorhandensein von Antikörpern gegen den Komplementfaktor, das eine immunsuppressive Therapie erforderte,</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. In der Gesamtschau bleibt allerdings 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.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder (3) beim Einsatz von Steroiden zur Behandlung einer anderen Erkrankung als aHUS (z.B. Asthma) (7, 8).</p> <p>Damit war in beiden Eculizumab-Studien auch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Thrombozyten möglich. In der Studie C10-003 erhielten im Studienverlauf nach Beginn der Therapie mit Eculizumab sieben pädiatrische Patientinnen und Patienten und in der Studie C10-004 acht erwachsene Patientinnen und Patienten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten oder Vollblut. In beiden Studien waren während der Behandlung mit Eculizumab bei keinem Patienten Transfusionen von Thrombozyten notwendig (24, 25).</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
18, 35 ff	<p>Anmerkung: Zur Anzahl der Behandlungstage formuliert das IQWiG: „Für die obere Grenze der Anzahl der Behandlungstage veranschlagt der pU die von ihm über die ersten 2 Behandlungsjahre gemittelte Anzahl der Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr (Ravulizumab: 13 bis 14; Eculizumab: 27)“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte darauf hinweisen, dass sich die obere Grenze der über die ersten zwei Jahre der Behandlung mit Ravulizumab (Ultomiris®) gemittelten Anzahl der Behandlungstage von 13 bis 14 Behandlungstagen aus dem Behandlungsregime für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg ergibt (siehe Tabelle 2). Bei allen anderen Patienten mit einem Körpergewicht ab 20 kg sind im Durchschnitt in den ersten beiden Jahren einer Behandlung mit Ravulizumab lediglich 7 Behandlungstage notwendig.</p> <p>Bei der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (Soliris®) sind dagegen bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg im Durchschnitt in den ersten beiden Behandlungsjahren 26 bis 27 Behandlungstage notwendig (siehe Tabelle 2). Bei allen weiteren Patienten ab einem</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
	<p>Körpergewicht von 40 kg sind in den ersten zwei Behandlungsjahren im Durchschnitt 27 Behandlungstage erforderlich.</p> <p>Eine detaillierte Beschreibung der Behandlungsmodi beider Therapien sowie der daraus resultierenden Behandlungstage pro Patient ist in Modul 3 des Nutzendossiers zu finden (26).</p> <p><i>Tabelle 2: Anzahl der Behandlungstage pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab (Ultomiris®) und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab (Soliris®)</i></p> <table border="1" data-bbox="288 916 1173 1305"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Körpergewicht (kg)</th> <th>Anzahl der Behandlungstage pro Patient (Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab (Ultomiris®)</td> <td>10 kg bis < 20 kg</td> <td>13 – 14</td> </tr> <tr> <td>≥ 20 kg</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab (Soliris®)</td> <td>≥ 10 kg bis < 40 kg</td> <td>26 – 27</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 kg</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Körpergewicht (kg)	Anzahl der Behandlungstage pro Patient (Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren)	Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab (Ultomiris®)	10 kg bis < 20 kg	13 – 14	≥ 20 kg	7	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab (Soliris®)	≥ 10 kg bis < 40 kg	26 – 27	≥ 40 kg	27	
Bezeichnung der Therapie	Körpergewicht (kg)	Anzahl der Behandlungstage pro Patient (Durchschnitt aus den ersten zwei Jahren)													
Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab (Ultomiris®)	10 kg bis < 20 kg	13 – 14													
	≥ 20 kg	7													
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eculizumab (Soliris®)	≥ 10 kg bis < 40 kg	26 – 27													
	≥ 40 kg	27													
19, 21 ff	Anmerkung: In Bezug auf Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen merkt das IQWiG an: „Es fallen für beide Wirkstoffe														

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Infusionstherapien) und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt. Diese liegen für Eculizumab wegen der höheren Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) höher.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Vollständigkeit halber möchte die Alexion Pharma Germany GmbH zunächst ergänzen, dass die Krankenkassen im Fall einer parenteralen Herstellung nicht um einen Abschlag in Höhe von 1,6 % des günstigsten Apothekeneinkaufspreises entlastet werden, wie er in der aktuellen Fassung der Anlage 3 Teil 2 Nr. 3 der Hilfstaxe (i.d.F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018, Stand 31.01.2018) zu finden ist.</p> <p>Grundsätzlich sind die Regelungen der Anlage 3 Teil 2 („Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern“) für den monoklonalen Antikörper Eculizumab zwar anwendbar, sofern er als parenterale Lösung hergestellt wird. Die mit rechtskräftigem Schiedsspruch vom 19.01.2018 eingetretene Änderung der Nr. 3 in Teil 2 der Anlage 3 der Hilfstaxe, welche einen Abschlag von 1,6 % auf patentgeschützte Wirkstoffe für Fertigarzneimittel vorsieht, kann aufgrund einer Zusatzvereinbarung zwischen DAV und GKV-SV vom 16. Oktober</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2018 keine Geltung beanspruchen. Die Vertragsparteien einigten sich nach Klage des DAV gegen die Schiedsstelle im Wege eines Vergleichs vor dem LSG Berlin-Brandenburg in Satz 1 der Vereinbarung darauf, dass der Abschlag in Höhe von 1,6 % für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie Fertigarzneimittel, zu denen kein Fertigarzneimittel eines anderen pharmazeutischen Unternehmers mit den gleichen Wirkstoffen verfügbar sind, <i>nicht</i> anfällt. Diese Kriterien sind bei Eculizumab erfüllt. Dies sollte der G-BA in der endgültigen Beschlussfassung berücksichtigen.</p> <p>Ohnehin konnte der durch den Schiedsspruch festgelegte Abschlag nur für onkologische Arzneimittel Geltung beanspruchen. Die Schiedsstelle stützte ihren Schiedsspruch auf § 129 Abs. 5c Satz 2 SGB V, der sich nur auf parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie bezieht. Für eine onkologische Indikation ist Eculizumab jedoch nicht zugelassen. Mangels einer Rechtsgrundlage für nicht-onkologische Arzneimittel ist der Schiedsspruch auf diese Arzneimittel nicht anwendbar. Ein Rückgriff auf die Rechtsgrundlage des § 129 Abs. 5c Satz 1 SGB V scheidet aus, weil eine Kündigung und Neuverhandlung der Hilfstaxe für nicht-onkologische Arzneimittel nicht erfolgt ist, sodass kein Raum für eine diesbezügliche Schiedsstellenentscheidung bestand. Somit gelten Schiedsspruch und Zusatzvereinbarung nicht für nicht-onkologische Arzneimittel wie Eculizumab.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (atypisches hämolytischurämisches Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung. 2020.
2. Barz D, Budde U, Hellstern P. Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thrombosis Research*. 2002;107:S23-S7.
3. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002;6(4):320-8.
4. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1957-72.
5. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH, working party from the Renal Association tBCfSiH, the British Transplantation S. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148(1):37-47.
6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-59.
7. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003 Protocol and Amendments. 2011.
8. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004 Protocol and Amendments. 2011.
9. European Medicines Agency. Soliris Produktinformation. Stand: 01.07.2020.
10. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol*. 2014;164(6):759-66.
11. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología (English Edition)*. 2015;35(5):421-47.
12. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39.
13. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-51.
14. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest*. 2017;152(2):424-34.
15. Bommer M, Wolfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(19):327-34.
16. Haller H. Thrombotische Mikroangiopathie und Niere. *Der Nephrologe*. 2019;14(2):100-7.
17. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(10):1967-78.
18. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-312 Protocol and Amendments. 2019.
19. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311 Protocol and Amendments. 2018.

20. European Medicines Agency. Ultomiris Produktinformation. Stand: 15.07.2020.
21. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-312 Clinical Study Report (52-week). 2020.
22. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311 Clinical Study Report (Initial Analysis). 2019.
23. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003 Final Clinical Study Report. 2014.
24. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-004 Clinical Study Report. 2014.
25. Alexion Pharmaceuticals Inc. C10-003 Final Clinical Study Report - Appendix 16.2.6 Individual Efficacy Response Data Phase II-III. 2014.
26. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A: Ravulizumab (Ultomiris®) - Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS). 2020.

5.2 Stellungnahme Prof. Dr. med. Lars Pape - Universitätsklinikum Essen

Datum	19. November 2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Lars Pape</i> <i>Direktor, Kinderklinik II,</i> <i>Universitätsklinikum Essen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist definiert durch die Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akuter Nierenfunktionseinschränkung. Die Differentialdiagnose erfolgt durch Ausschluss von STEC-HUS, TTP und weiterer (seltener) HUS-Formen. Beim aHUS kommt es durch Mutationen in komplementregulierenden Genen, Antikörperbildung gegen einzelne Komplement-Komponenten und komplementaktivierende Trigger-Ereignisse (z.B. Autoimmunerkrankungen, einige Infektionen, Arzneimittel) zur chronischen Dysregulation im alternativen Komplement-Weg. Diese hat eine fortschreitende Schädigung des vaskulären Endothels und damit verbundene komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie zur Folge. Diese führt zur ischämisch bedingten, progredienten Organdysfunktion (insbesondere der Nieren) mit hoher Morbidität [1].</p> <p>Bis 2011 konnte das aHUS neben den supportiven Maßnahmen nur unspezifisch durch Plasmainfusionen oder Plasmapherese behandelt werden [2]. Die Rezidivrate war je nach zugrunde liegender genetischer Anomalie sehr hoch [3]. Seit der Zulassung von Eculizumab in 2011 für das aHUS besteht die Möglichkeit der spezifischen komplementinhibierenden Therapie [4]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eculizumab wurde in mehreren prospektiven Studien mit Kindern und Erwachsenen mit aHUS nachgewiesen [5-7]. Das Prinzip der C5-Blockade hat sich</p>	<p>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 (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. 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seither als Therapie der Wahl beim pädiatrischen aHUS etabliert [3, 8]. Die Behandlung hat den natürlichen Verlauf der Erkrankung maßgeblich verändert [9]. In der Praxis hat sich dennoch gezeigt, dass trotz deutlichem therapeutischem Nutzen die zweiwöchentliche intravenöse Gabe von Eculizumab eine Hürde bei Kindern mit aHUS darstellt. Der Grund sind die in der Regel weiten Fahrten zum applizierenden Zentrum und die Tatsache, dass viele Kinder die Anlage von intravenösen Zugängen wegen u. A. des Punktionsschmerzes als problematisch erachten.</p> <p>Ravulizumab, ein neuartiger C5-Inhibitor mit deutlich verlängerter Halbwertszeit [10], hat in Studien bei Erwachsenen und Kindern mit aHUS ein vergleichbares Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil wie Eculizumab gezeigt [11, 12]. Durch die deutlich geringere Frequenz der i.v.-Gaben erhöht sich für pädiatrische Patienten und deren Familien durch Reduktion von Fahrtzeiten und der selteneren Notwendigkeit für die Anlage von i.v.-Zugängen die Lebensqualität deutlich und es kommt zu signifikant weniger Ausfällen von Schulunterricht für die Kinder sowie Arbeitsausfällen bei den pflegenden Angehörigen. Wir haben im Zentrum Essen bereits einige pädiatrische aHUS Patienten auf Ravulizumab umgestellt. Durch die Umstellung hat sich durchgehend eine stabile Situation gezeigt, ohne dass unerwartete Nebenwirkungen aufgetreten sind. Ravulizumab stellt eine neuartige Therapieoption für die Kinder und Jugendlichen mit aHUS dar, die bei mit Eculizumab vergleichbarer Wirksamkeit und einem absehbaren Verträglichkeitsprofil die Behandlung insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität und etwaige Adhärenzprobleme deutlich</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbessert. Dies zeigt sich nicht zuletzt auch durch die Wünsche der aHUS Patienten und deren Angehörigen, die Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab umzustellen (eigene Erfahrung).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Holle, J., et al., *Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindes- und Jugendalter*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2017. **165**(11): p. 1005-1018.
2. Noris, M. and G. Remuzzi, *Atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1676-87.
3. Loirat, C., et al., *An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children*. Pediatr Nephrol, 2016. **31**(1): p. 15-39.
4. Fachinformation, *Soliris 300 mg*. 2020.
5. Greenbaum, L.A., et al., *Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome*. Kidney Int, 2016. **89**(3): p. 701-11.
6. Fakhouri, F., et al., *Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial*. Am J Kidney Dis, 2016. **68**(1): p. 84-93.
7. Legendre, C.M., et al., *Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2169-81.
8. AWMF, *S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter*. 2016.
9. Campistol, J.M., et al., *An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document*. Nefrologia, 2013. **33**(1): p. 27-45.
10. Sheridan, D., et al., *Design and preclinical characterization of ALXN1210: A next generation anti-C5 monoclonal antibody with improved pharmacokinetics and duration of action*. Immunobiology, 2016. **221**(10).
11. Rondeau, E., et al., *The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment*. Kidney Int, 2020. **97**(6): p. 1287-1296.
12. Greenbaum, L.A., et al., *IPN10478-91 The Long-Acting Complement Inhibitor Ravulizumab in Children With Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome (Interim Analysis)*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**: p. 1821-2260.

5.3 Stellungnahme Prof. Dr. med. Hermann Haller, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Datum	19. November 2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Hermann Haller, <i>Klinik für Nephrologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>im Folgenden möchte ich als Internist und Nephrologe Stellung nehmen zur Einführung von Ravulizumab, dem 2. Antikörper in der Therapie des hämolytisch-uräemischen Syndroms. Ich bin Leiter der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen an der Medizinischen Hochschule Hannover. Wir beschäftigen uns seit Jahren mit dem Krankheitsbild der thrombotischen Mikroangiopathie und haben zahlreiche Erfahrungen sowohl in klinischen Studien als auch in der Betreuung einer großen Zuweiserambulanz gesammelt. In unserer Klinik werden im Schnitt mehr als 4 Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie pro Monat behandelt. Nicht zuletzt waren wir im Rahmen der STEC-HUS Epidemie mit dem Krankheitsbild der thrombotischen Mikroangiopathie konfrontiert und konnten bereits zu diesem frühen Zeitpunkt Erfahrungen in der Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab sammeln.</p> <p>Die Behandlung der thrombotischen Mikroangiopathie, insbesondere des hämolytisch-uräemischen Syndroms, durch einen spezifischen Antikörper, welcher die Bildung von C59B hemmt, stellte einen großen Durchbruch in der Therapie dieser Krankheiten dar. Vor der Einführung dieses Therapieprinzips lag die Sterblichkeit dieser Patienten bei über 90 %. Die Erkrankung tritt akut auf und wurde bis zur Einführung des neuen Therapieprinzips mit Hilfe von Plasmapherese eher schlecht therapiert. Seit der Einführung von Eculizumab können wir die Patienten in der Akutphase lebensrettend therapieren. Dies bedeutet, dass wir inzwischen auf ein großes Kollektiv von erfolgreich behandelnden Patienten mit aHUS zurückblicken können. Die Langzeittherapie dieser Erkrankung, die damit verbundene genetische Diagnostik und die</p>	<p>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 (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. 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinische Beurteilung der Patienten stellen nach wie vor Herausforderungen dar, denen wir in unserer großen TMA Sprechstunde tagtäglich begegnen.</p> <p>Die Einführung eines 2. Antikörpers Ravulizumab, welcher auf der Grundlage von Eculizumab hergestellt wurde, ist eine zusätzliche Hilfe in der langfristigen Therapie der Patienten. Der Antikörper wurde durch eine Modifikation des Moleküls in die Lage versetzt, intrazellulär unterschiedlich prozessiert und damit in der Halbwertszeit deutlich verlängert zu werden. Dies ermöglicht eine effiziente Therapie der Patienten mit einem deutlich gesteigerten Dosisintervall. Dies ist insbesondere in der Behandlung von Patienten mit chronischem Verlauf der Erkrankung von großer Bedeutung. Nicht nur dass die Wiedervorstellung der Patienten in größeren Abständen erfolgen kann, auch die berufliche Tätigkeit der Patienten ist von der Therapie weniger betroffen. Insgesamt lassen sich so Patienten stabiler und besser therapieren.</p> <p>Wir haben bereits in den ersten klinischen Studien mit Ravulizumab Erfahrungen gesammelt. Die der Zulassung zugrunde liegende Studie ALXN1210-aHUS-311 wurde an unserer Klinik erfolgreich durchgeführt und gemeinsam mit den anderen Autoren publiziert. Wir konnten bereits in dieser Studie feststellen, dass wir im klinischen Alltag eine bessere Therapie der Patienten erzielen können. Bei gleichbleibender stabiler Suppression der Krankheitszeichen könnten wir in dieser Studie zeigen, dass die Suppression der Komplementaktivierung zufriedenstellend und ausreichend ist.</p> <p>Seit der erfolgreichen Zulassung von Ravulizumab haben wir mehrere Patienten mit Ravulizumab behandelt. Insgesamt wird der Antikörper (wie auch bereits der Vorläufer) sehr gut vertragen und es treten keine oder nur sehr schwache therapiespezifische Nebenwirkungen auf. Das</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verlängerte Dosisintervall macht auch die klinische Führung der Patienten deutlich einfacher. Viele unserer Patienten müssen regelmäßig wegen der Schwere der Erkrankung in unserer Ambulanz gesehen werden. Bislang waren dazu lange Anfahrten (Einzugsbereich Niedersachsen) mit mehreren hundert Kilometern notwendig. Durch die Therapie mit dem neuen Antikörper wird es entschieden einfacher.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Haller

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

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Dominik Müller, Charité, Universitätsmedizin Berlin und PD Dr. Jun Oh, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum	16.11.2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab
Stellungnahme von	Professor Dr. Dominik Müller, <i>Pädiatrische Nephrologie, Klinik für Pädiatrie mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité, Universitätsmedizin Berlin</i> PD Dr. Jun Oh, <i>Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dominik Müller, PD Dr. Jun Oh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Komplement-assoziierte Hämolytisch-urämische Syndrom (auch atypisches HUS, aHUS genannt) entsteht durch verschiedene angeborene oder erworbene Störungen im Komplementsystem und äußert sich in Mikroangiopathie. Diese ist durch plättchenreiche Thrombosen der kleinen Gefäße charakterisiert. Die Folge sind neben Thrombozytopenie und mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA) Funktionsstörungen verschiedener Organsysteme, besonders auch der Nieren. Die angeborene und die erworbene Form des Komplement-assoziierten HUS gehören zu den seltenen Erkrankungen (Definition Europa: < 1.2000). Bei Kindern und Jugendlichen kommen pro Jahr etwa 30 neue Fälle in Deutschland vor. In jedem Fall ist ein HUS unabhängig vom Alter des Patienten ein schwerwiegender medizinischer Notfall und der Verlauf ist ohne adäquate Behandlung oft fatal. Betroffene Organsysteme umfassen das zentrale Nervensystem, die Nieren und das Herz. Bei Verdacht auf ein Komplement-assoziiertes HUS ist der sofortige Beginn einer Therapie indiziert. Durch Zulassung eines monoklonalen Antikörpers, Eculizumab (gegen den Komplementfaktor C5 gerichtet) konnte eine dramatische Verbesserung von Morbidität und Mortalität erreicht werden¹⁻³.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Wir möchten an dieser Stelle betonen, dass das Komplement-assoziierte HUS eine sehr seltene Erkrankung im Kindes- und Jugendalter ist und daher die besondere Aufmerksamkeit spezialisierter Betreuungsmöglichkeiten bedarf. Darüber hinaus ist diese Erkrankung ein medizinischer Notfall und zeigt Symptome sowie Beeinträchtigungen von Organfunktionen, die unbehandelt eine hohe Mortalität aufweisen. Die klinische Präsentation, der Verlauf sowie der therapeutische Zugang unterscheiden sich dabei</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dominik Müller, PD Dr. Jun Oh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zwischen Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen nicht wesentlich¹.	
<p>Ravulizumab ist ein monoklonaler Antikörper der IgG-Klasse. Er blockiert ähnlich wie Eculizumab das Komplementprotein C5, eine zentrale Komponente des Komplementsystems. Damit wird eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems verhindert.</p> <p>Seit 2020 besteht eine Zulassungserweiterung für Ravulizumab für aHUS Patienten ab 10 kg Körpergewicht. Die Vorteile von Ravulizumab und damit aus unserer Sicht ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Im Gegensatz zu Eculizumab muss Ravulizumab nicht mehr alle zwei Wochen, sondern nur noch alle 4 bis 8 Wochen (je nach Körpergewicht) gegeben werden. Das erlaubt eine Reduktion der Vorstellungen in der Klinik zur Gabe (statt 26 x pro Jahr nur noch 13 oder sogar 7 x pro Jahr). Das verringert erheblich den Aufwand für An- und Abreise. Darüber hinaus können die Kinder 2-3 Wochen pro Jahr mehr am Schulunterricht teilnehmen und deutlich besser ihre sozialen Kontakte pflegen, beziehungsweise müssen die Eltern in entsprechendem Umfang weniger Urlaub beantragen, was kurz-, mittel- und langfristig positive Auswirkungen auf die sozialen Systeme hat. Die Lebensqualität der Kinder und ihrer Angehörigen verbessert sich nicht zuletzt auch dadurch, dass die Kinder eine deutliche Reduktion invasiver Maßnahmen erleben.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen bisher nur in einer prospektiven offenen multizentrischen Studie nachgewiesen, in der 18 therapienaive Patienten eingeschlossen sowie in einer Umstellungskohorte mit 10 Kindern, die stabil über mind. 3 Monate auf Eculizumab eingestellt wurden⁴. Darüber hinaus haben unsere ersten klinischen Erfahrungen ergeben, dass ein übergeordneter Nutzen der Substanz in dieser Altersgruppe vorliegt.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dominik Müller, PD Dr. Jun Oh

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Aus pädiatrischer Sicht sind Zulassungsstudien, die Effektivität und Sicherheit in der Population der Kinder und Jugendlichen untersuchen und den Besonderheiten von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in dieser besonderen Population gerecht werden, grundsätzlich immer zu fordern. Das seltene Vorkommen des Komplement-assoziierten HUS im Kindes- und Jugendalter lassen derartige Studien jedoch unrealistisch erscheinen. Selbst um die Zahlen der Phase II und insbesondere der Phase III Studien bei erwachsenen Patienten mit dieser Erkrankung zu erreichen, würde selbst bei einer europaweiten Studie mit ca. 143 Millionen Kindern und Jugendlichen⁵ unter der o.g. Inzidenz ein Rekrutierungszeitraum von 1 – 10 Jahren ohne jeglichen Dropout erforderlich sein, was undurchführbar erscheint.</p> <p>Aufgrund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der Pathophysiologie, des klinischen Verlaufs sowie des therapeutischen Zugangs im Kindes- und Erwachsenenalter sehen wir auch in der pädiatrischen Population einen zusätzlichen Nutzen der Behandlung mit Ravulizumab u. A. auch durch (im Trend $p = 0,091$) bessere Effektivität (Zeit bis zum vollständigen TMA-Ansprechen) im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie (Modul 4a, Seite 33, Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab bei aHUS).</p>	

	<p>Um weitere Erfahrungen in dieser sensiblen Patientenpopulation zu erfassen, schlagen wir ein begleitendes klinisches Register zur kontinuierlichen Dokumentation von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen vor.</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. AWMF. S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. 2016.
2. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2015; **31**(1): 15-39.
3. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016; **89**(3): 701-11.
4. Fachinformation. Ultomiris. 2020.
5. Urnersbach B. Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Europa bis 2100. 2019. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1025753/umfrage/prognostizierte-entwicklung-der-bevoelkerungszahl-von-kindern-und-jugendlichen-in-europa/#:~:text=Anzahl%20der%20Kinder%20und%20Jugendlichen%20in%20Europa%20bis%202100&text=Etwa%20143%20Millionen%20Kinder%20und,und%20der%20Trend%20bleibt%20r%C3%BCckl%C3%A4ufig>. (accessed 17.11.2020).

5.5 Stellungnahme PD Dr. med. Anja Gäckler, Universitätsklinikum Essen und Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Datum	19. November 2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	<i>PD Dr. med. Anja Gäckler, Universitätsklinikum Essen Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anja Gäckler, Universitätsklinikum Essen; Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom ist eine seltene chronische, genetische Erkrankung mit Risiko für die Entwicklung einer Komplement-vermittelten thrombotischen Mikroangiopathie [1, 2]. Auf dem Boden einer genetischen Prädisposition kann durch sehr unterschiedliche Komplement-verstärkende Trigger eine TMA-Manifestation induziert werden [3, 4]. Es besteht ein dauerhaftes, unvorhersehbares Risiko für lebensbedrohliche Endorganschäden [5-7].</p> <p>Der monoklonale C5-Inhibitor Eculizumab ist seit 2011 in Europa für die Behandlung des aHUS zugelassen. Während vor Einführung des Komplementinhibitors Eculizumab und daher auch im Rahmen der Zulassungsstudien der therapeutische Plasmaaustausch als „ultima ratio“ bei Patienten mit aHUS und akuter TMA-Manifestation zulässig war, so hat sich dieser im Vergleich zur medikamentösen Komplementblockade als kostenintensiv und kontraproduktiv erwiesen. Insbesondere bei erwachsenen Patienten bestand ohne Einsatz eines Komplementinhibitors ein hohes Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz [8, 9]. Im klinischen Alltag wird der Plasmaaustausch aktuell nur bis zum Ausschluss der Differentialdiagnose thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, welche mit einer reduzierten Aktivität der ADAMTS13-Cleavage-Protease (<5-10%) einhergeht, durchgeführt [10]. Eine Fortführung des Plasmaaustausch parallel zur Komplementblockade gilt als</p>	<p>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 (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. 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.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anja Gäckler, Universitätsklinikum Essen; Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>obsolet. Eine Ausnahme stellt hier das Faktor H-Autoantikörper assoziierte aHUS dar, welches grundsätzlich getrennt betrachtet werden muss. Gleiches gilt für die sehr seltenen DGKE Mutationen, bei denen es zu einem verminderten Abbau von Diacylglycerolen kommt und infolge vermutlich durch Überstimulation des Proteinkinase C Signalwegs in den Endothelzellen zur Bildung von Mikrothromben prädisponiert. Beim Vorliegen von Faktor H-Autoantikörpern ist eine dauerhafte Inhibition der Komplementkaskade nicht notwendig, bei DGKE Mutationen hingegen nicht sinnvoll.</p> <p>Die C5 Blockade durch Eculizumab ist etabliert und weist im klinischen Alltag unter Einhaltung von Schutzmaßnahmen insbesondere im Hinblick auf Infektionen mit bekapselten Erregern (Aufklärung, Patientensicherheitskarte, Impfungen, ggf. (stand-by) Antibiose) ein geringes Nebenwirkungspotential auf. Für den C5-Inhibitor Ravulizumab konnten im Rahmen der Zulassungsstudie in einigen Punkten eine verbesserte Wirksamkeit dargestellt werden, auch wenn in der Nutzenbewertung formell aus methodischen Gründen kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.</p> <p>Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt kein Zusatznutzen Ravulizumab dargelegt werden kann, so besteht (bei niedrigeren Therapiekosten) ein eindeutiger therapeutischer Bedarf. Da es sich beim aHUS um eine chronische, genetisch-vermittelte Erkrankung handelt, ist eine Langzeittherapie, ggf. auch lebenslang, erforderlich. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erfolgt die Therapie häufig in überregionalen Zentren, so dass weitere</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anja Gäckler, Universitätsklinikum Essen; Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anfahrtswege in Kauf genommen werden müssen. Im Hinblick auf die Verträglichkeit konnten weder in der Zulassungsstudie noch im klinischen Alltag Unterschiede im Vergleich zu Eculizumab festgestellt werden. Eine Verlängerung des Therapieintervalls von zwei (Eculizumab) auf acht (Ravulizumab) Wochen und die damit einhergehende Reduktion der Vorstellungsfrequenz resultiert in einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten/die Patientin. Neben einer Reduktion von Fehlzeiten in Schule und Beruf werden auch längere Urlaubsreisen oder Praktika im Ausland wieder möglich. Die engen Therapieintervalle unter Eculizumab wurden von den Patienten häufig als Belastung und Teil des „Krankheitserlebens“ („Ich fühle mich krank, weil ich regelmäßige Arztkontakte wahrnehmen muss“) wahrgenommen. Neben dem Zusatznutzen sollte der therapeutische Bedarf in der Bewertung von Ravulizumab mitberücksichtigt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Fakhouri, F., et al., *Haemolytic uraemic syndrome*. The Lancet, 2017. 390(10095): p. 681-696.
2. Noris, M. and G. Remuzzi, *Genetics of Immune-Mediated Glomerular Diseases: Focus on Complement*. Semin Nephrol, 2017. 37(5): p. 447-463.
3. Cofiell, R., et al., *Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS*. Blood, 2015. 125(21): p. 3253-62.
4. Nester, C.M., et al., *Atypical aHUS: State of the art*. Mol Immunol, 2015. 67(1): p. 31-42.
5. Laurence, J., et al., *Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis*. Clinical Advances in Hematology & Oncology, 2016. 14(11).
6. Legendre, C.M., et al., *Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2013. 368(23): p. 2169-81.
7. Sellier-Leclerc, A.L., et al., *Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2007. 18(8): p. 2392-400.
8. Schaefer, F., et al., *Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome*. Kidney Int, 2018. 94(2): p. 408-418.
9. Fremeaux-Bacchi, V., et al., *Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults*. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. 8(4): p. 554-62.
10. Goodship, T.H., et al., *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference*. Kidney Int, 2017. 91(3): p. 539-551.

5.6 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab (atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom), Nr. 990, A20-68, Version 1.0, Stand: 29.10.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Das atypische hämolytische urämische Syndrom (aHUS) wird durch eine unkontrollierte Komplementaktivierung vorangetrieben. Durch eine resultierende thrombotische Mikroangiopathie (TMA) können letztendlich schwere endotheliale Schäden entstehen, z. B. mit der Folge eines lebensbedrohlichen Nierenversagens (1;2).</p> <p>In der Indikation aHUS ist bereits der monoklonale Antikörper Eculizumab zugelassen (3).</p> <p>Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG_{2/4k}-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiiierende Untereinheit des terminalen Komplementkomplexes C5b-9) hemmt und die Bildung des C5b-9 verhindert (4).</p> <p>Ravulizumab wurde auf der Basis von Eculizumab entwickelt und bindet an dasselbe C5-Komplement-Epitop. Es wurde insofern gegenüber Eculizumab verändert, dass es unter anderem eine längere Halbwertszeit aufweist (1;2).</p> <p>Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (4).</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 651 1205 922"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 651 922 722">Indikation</th> <th data-bbox="922 651 1205 722">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 722 922 922">Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.</td> <td data-bbox="922 722 1205 922">Eculizumab^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.	Eculizumab ^b	<p>Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr limitiert. Gemäß der einzigen zur Verfügung stehenden Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) 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 den einzig zugelassenen Wirkstoff dar.</p> <p>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.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.	Eculizumab ^b					
	<p><u>Eingereichte Studien</u></p> <p>Zu der hier besprochenen Indikation liegen keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat lediglich noch laufende, zulassungsrelevante, multizentrische, einarmige Studien eingereicht:</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Studie 311 (ALXN1210-aHUS-311): 58 erwachsene komplement-inhibitor-naive Patienten mit aHUS (2) • Studie 312 (ALXN1210-aHUS-312): 31 pädiatrische Patienten mit aHUS (≥ 5 kg Körpergewicht (KG), < 18 Jahre) (1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: 21 komplementinhibitor-naive Patienten ○ Kohorte 2: 10 Patienten, die zuvor Eculizumab mindestens 90 Tage lang erhalten hatten und nachweislich darauf angesprochen hatten <p>Als Vergleich wurden historische Daten aus zwei einarmigen, multizentrischen Studien mit Eculizumab in derselben Indikation vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie C10-003: 22 pädiatrische Patienten (5) • Studie C10-004: 41 erwachsene Patienten (6) <p>Für die Kohorte 2 der Studie 312 wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt.</p> <p>Alle Studien hatten als primären Endpunkt ein vollständiges TMA-Ansprechen über 26 Wochen (Normalisierung von Thrombozyten, LDH, Verbesserung des Kreatinin-Wertes um 25 %).</p> <p>Bedeutende sekundäre Endpunkte waren Morbidität (u. a. Nierenfunktion, Fatigue (FACIT Fatigue Scale bzw. FACIT-Peds F für die pädiatrischen Patienten), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)) und Sicherheit.</p> <p>Einschlusskriterium war eine TMA definiert als Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$, LDH-Erhöhung $\geq 1,5$-Fache des oberen Normwertes und Hämoglobin \leq der unteren Grenze des Normbereiches. Dies musste innerhalb einer 28 Tage dauernden Screeningphase</p>	<p>Im Dossier für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab zu komplementinhibitor-naiven erwachsenen Patienten die einarmigen Studien 311 und C10-004 und für den Vergleich zu komplementinhibitor-naiven, pädiatrischen Patienten die Kohorte 1 der Studie 312 und die Studie C10-003 heran.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>festgestellt werden und der Serumkreatinin-Spiegel musste oberhalb der oberen Grenze des Normbereiches bzw. $\geq 97,5$ Perzentile bei Kindern und Jugendlichen liegen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die andere Ursachen für ein HUS hatten, z. B. Shiga-Toxin-assoziiertes HUS (STEC-HUS) oder regelmäßige Dialyse mit terminaler Nierenerkrankung oder Patienten, die während der Screeningphase bereits eine Plasmatherapie für die aktuelle TMA bekommen hatten. Drei Patientinnen und Patienten aus der Kohorte 1 gingen nicht in die Auswertung ein (KG unter 10 kg, was nicht zulassungskonform ist).</p> <p>Der pU nimmt einen deskriptiven Vergleich der Studien vor. Darüber hinaus erfolgt ein Vergleich von Ravulizumab vs. Eculizumab nach Propensity-Score-Matching anhand verfügbarer Patientencharakteristika. Diese Methodologie ist für die Bewertung des Zusatznutzens ungenügend, zumal auch nur geringe Patientenzahlen und eine ausgesprochene Heterogenität vorliegen, mit unvollständigen Informationen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen. Dies wird u. a. durch folgende Punkte illustriert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten in den Eculizumab-Studien waren häufiger weißer Abstammung. <p>Tabelle 2: Anteil der Patienten mit weißer Abstammung</p> <table border="1" data-bbox="376 1193 1205 1310"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>51,7 %</td> <td>92,7 %</td> </tr> <tr> <td>pädiatrische Patienten</td> <td>47,6 %</td> <td>81,8 %</td> </tr> </tbody> </table>		Ravulizumab	Eculizumab	Erwachsene	51,7 %	92,7 %	pädiatrische Patienten	47,6 %	81,8 %	<p>Beim Vergleich der Studien mit pädiatrischen Patienten zeigt sich dabei in keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
	Ravulizumab	Eculizumab									
Erwachsene	51,7 %	92,7 %									
pädiatrische Patienten	47,6 %	81,8 %									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<ul style="list-style-type: none"> Beide Gruppen haben viele Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4/5, wobei es in den Ravulizumab-Studien numerisch mehr Patienten waren. <p>Tabelle 3: Anteil der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4/5</p> <table border="1" data-bbox="378 603 1205 715"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>88,9 %</td> <td>80,4 %</td> </tr> <tr> <td>pädiatrische Patienten</td> <td>77,7 %</td> <td>63,7 %</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Plasmatherapie im Zusammenhang mit der aktuellen TMA und vor der ersten Gabe des Studienmedikaments war bei Erwachsenen häufig und bei Kindern unter Eculizumab häufiger als unter Ravulizumab. <p>Tabelle 4: Anteil der Patienten, die eine Plasmatherapie im Zusammenhang mit der aktuellen TMA und vor der ersten Gabe des Studienmedikaments erhalten hatten</p> <table border="1" data-bbox="378 995 1205 1107"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>82,8 %</td> <td>85,4 %</td> </tr> <tr> <td>pädiatrische Patienten</td> <td>28,6 %</td> <td>45,5 %</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Für extrarenale Anzeichen und Symptome des aHUS zu Beginn sowie für Notaufnahme oder Hospitalisierung aufgrund des aHUS liegen nur Daten für Ravulizumab vor. Zur medizinischen Vorgeschichte fehlen Daten für Erwachsene in der Ravulizumab-Gruppe (Studie 311). 		Ravulizumab	Eculizumab	Erwachsene	88,9 %	80,4 %	pädiatrische Patienten	77,7 %	63,7 %		Ravulizumab	Eculizumab	Erwachsene	82,8 %	85,4 %	pädiatrische Patienten	28,6 %	45,5 %	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Angesichts dieser Unsicherheiten sind auch die beim Vergleich der Studien mit erwachsenen Patienten bei einzelnen Analysen verschiedener Endpunkten</p>
	Ravulizumab	Eculizumab																		
Erwachsene	88,9 %	80,4 %																		
pädiatrische Patienten	77,7 %	63,7 %																		
	Ravulizumab	Eculizumab																		
Erwachsene	82,8 %	85,4 %																		
pädiatrische Patienten	28,6 %	45,5 %																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 41–45, Tab. 14, Tab. 15, Tab. 16, Tab. 17</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 31</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Für Eculizumab-Patienten fehlen Angaben zu Erythrozytenkonzentrat- sowie Thrombozytenkonzentrat-Transfusionen. • In den Ravulizumab-Studien waren Plasmatherapien während der Studie nicht erlaubt. • Die pharmakologischen Begleittherapien sind in den Tabellen 14–17 in der Dossierbewertung des IQWiG dargestellt (Tab. 14 vs. Tab. 16 für Erwachsene Ravulizumab vs. Eculizumab; Tab. 15 vs. Tab. 17 für Kinder Ravulizumab vs. Eculizumab, S. 41–45). Die Detailtiefe ist hierbei unterschiedlich und vor allem in den Eculizumab-Studien nicht ausreichend. Ein Vergleich der pharmakologischen Begleittherapien ist daher kaum möglich. <p>Eine Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zu Studienbeginn und der Begleittherapien in den Studien für</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 311 vs. C10-004 (Ravulizumab vs. Eculizumab) • Kinder: 312 vs. C10-003 (Ravulizumab vs. Eculizumab) <p>ist somit nicht ausreichend beurteilbar.</p> <p>Für die unerwünschten Ereignisse (UE) wurde kein Propensity-Score-Matching angewendet.</p> <p>Zusätzlich zu den bereits angeführten methodologischen Mängeln (keine doppelblinde RCT, nicht adjustierter Vergleich mit historischen Daten, hohe Heterogenität und Verzerrung, kleine Patientenpopulationen) wurden für diese Auswertungen post-hoc Subgruppen gebildet. Dabei wurden verstorbene oder ostasiatische Patienten nicht berücksichtigt. Hierzu schreibt der pU im Modul 4A, S. 31:</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>„Um die Robustheit der Ergebnisse des nicht adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der gematchten Populationen der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und der Eculizumab-Studie C10-004 sowie deren Übertragbarkeit auf eine größere Population zu überprüfen, wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen pro Endpunkt die Wirksamkeitsanalysen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. unter Ausschluss von Patienten, die im Verlauf der Studien verstarben, wiederholt.“</p> <p>Dieses Vorgehen ist fraglich in seiner Validität und trägt zu dem bereits erheblichen Verzerrungspotenzial bei.</p>										
<p>Dossier pU Modul 4A S. 499, S. 499–500</p>	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Tabelle 5: Unter Sicherheitsendpunkten berichtete Todesfälle</p> <table border="1" data-bbox="331 970 1205 1086"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>6,9 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>pädiatrische Patienten</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Es starben vier von 58 erwachsenen Patienten unter Ravulizumab. Im Dossier des pU werden nur drei Todesfälle als schwerwiegende UE (SUE) klassifiziert und wurden weiterhin vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend eingestuft (Modul 4A, S. 499). Die kurzen Kasuistiken der Fälle (Modul 4A, S. 499–500) stellen dies aber infrage. Es müsste eine unabhängige Bewertung erfolgen. Zudem wird im Dossier die gängige Einteilung in der Pharmakovigilanz missachtet: Alle vier Todesfälle hätten als SUE</p>		Ravulizumab	Eculizumab	Erwachsene	6,9 %	0 %	pädiatrische Patienten	0 %	0 %	
	Ravulizumab	Eculizumab									
Erwachsene	6,9 %	0 %									
pädiatrische Patienten	0 %	0 %									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>eingestuft werden müssen. Da alle vier Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, müssten auch alle vier Todesfälle als „treatment-emergent“ SUE (treatment-emergent adverse events, TEAE) klassifiziert werden. Die Frage, ob es sich auch um „drug-related“ SUE handelt, kann ohne weitere Begutachtung nicht beantwortet werden und ist unter Sicherheitsaspekten auch nicht ausschlaggebend. Jedenfalls ist bei der Mortalität ein numerischer Nachteil für Ravulizumab feststellbar und dadurch potenziell auch ein höherer Schaden.</p> <p>Morbidität</p> <p>Für Erwachsene und Kinder bestand u. a. für folgende Endpunkte („deskriptiv“ und „gematcht“) kein signifikanter Unterschied: vollständiges TMA-Ansprechen, Zeit bis TMA-Ansprechen (allerdings eine Tendenz: 20–30 Tage früher unter Ravulizumab bei Erwachsenen, 45–60 Tage früher bei Kindern), TMA-Komponenten (LDH, Thrombozyten, Kreatinin), Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR-Änderung (Baseline/Tag 183), Fatigue.</p> <p>Beim Gesundheitszustand war für den Endpunkt „EQ-5D VAS-Wert an Tag 183“ bei Erwachsenen („gematchte“ Gesamtpopulation) ein Ergebnis signifikant zugunsten Ravulizumab ($p = 0,035$ (ohne verstorbene Patienten $p = 0,033$, ohne ostasiatische Patienten $p = 0,018$)).</p> <p>Sicherheit</p> <p><u>UE</u></p> <p>Tabelle 6:</p> <table border="1" data-bbox="331 1342 1205 1378"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Ravulizumab	Eculizumab				
	Ravulizumab	Eculizumab						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 469"> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>pädiatrische Patienten</td> <td>100 %</td> <td>90,9 %</td> </tr> </table> <p>SUE</p> <p>Tabelle 7:</p> <table border="1" data-bbox="331 576 1205 687"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>51,7 %</td> <td>46,3 %</td> </tr> <tr> <td>pädiatrische Patienten</td> <td>66,7 %</td> <td>59,1 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Therapieabbruch aufgrund von UE</u></p> <p>Tabelle 8:</p> <table border="1" data-bbox="331 847 1205 959"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>5,2 %</td> <td>2,4 %</td> </tr> <tr> <td>pädiatrische Patienten</td> <td>4,8 %</td> <td>4,5 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Basierend auf diesen rein numerischen Vergleichen wäre es möglich, dass Ravulizumab zu mehr Nebenwirkungen führt.</p>	Erwachsene	100 %	100 %	pädiatrische Patienten	100 %	90,9 %		Ravulizumab	Eculizumab	Erwachsene	51,7 %	46,3 %	pädiatrische Patienten	66,7 %	59,1 %		Ravulizumab	Eculizumab	Erwachsene	5,2 %	2,4 %	pädiatrische Patienten	4,8 %	4,5 %	
Erwachsene	100 %	100 %																								
pädiatrische Patienten	100 %	90,9 %																								
	Ravulizumab	Eculizumab																								
Erwachsene	51,7 %	46,3 %																								
pädiatrische Patienten	66,7 %	59,1 %																								
	Ravulizumab	Eculizumab																								
Erwachsene	5,2 %	2,4 %																								
pädiatrische Patienten	4,8 %	4,5 %																								
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeiten des Zusatznutzens</u></p> <p>Insgesamt ist dem IQWiG zuzustimmen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt und dass die angewandte Methodologie ungenügend ist. Eine Äquivalenz bezüglich des Nutzens und der Sicherheit zwischen Ravulizumab und Eculizumab ist nicht belegt bzw. kann aufgrund dieser Daten gar nicht belegt werden. Dazu hätten RCTs durchgeführt werden müssen, wie sie zwischen diesen Wirkstoffen bei anderen Indikationen auch durchgeführt wurden.</p>																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwar muss Ravulizumab in der Langzeittherapie nur alle acht statt alle zwei Wochen verabreicht werden; ein Einfluss auf die Lebensqualität war hierdurch allerdings nicht nachzuweisen, da sie nicht ermittelt wurde. Die längere Halbwertszeit von Ravulizumab mag Vorteile haben, wenn der Wirkstoff über mehrere Jahre angewendet wird, aber eine lange Halbwertszeit ist nicht immer von Vorteil: Wenn der Wirkstoff wegen einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung oder einer schwerwiegenden infektiösen Komplikation abgesetzt werden muss, kann es auch zum Nachteil für den Patienten sein.</p> <p>Unter Ravulizumab verstarben vier erwachsene Patienten (unter Eculizumab keiner). Dieser Befund kann durch Zufall bedingt sein; dennoch sollte er zumindest als Signal gedeutet werden, zumal auch aufgrund des Wirkmechanismus schwerwiegende UE durch die Komplementblockade plausibel sind.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für Ravulizumab bei der Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Tanaka K, Adams B, Aris AM et al.: The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2020.
2. Rondeau E, Scully M, Ariceta G et al.: The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020; 97: 1287-1296.
3. Alexion Europe SAS: Fachinformation "Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2020.
4. Alexion Europe SAS: Fachinformation "Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2020.
5. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G et al.: Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016; 89: 701-711.
6. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM et al.: Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84-93.

5.7 Stellungnahme Prof. Dr. Thorsten Feldkamp - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Prof. Dr. Nils Heyne - Universitätsklinikum Tübingen

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab / Ultomiris®
Stellungnahme von	<p><i>Prof. Dr. Thorsten Feldkamp</i> <i>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel</i> Klinik für Innere Medizin IV Nieren- und Hochdruckkrankheiten Haus K3, Arnold-Hellerstr. 3, 24105 Kiel</p> <p><i>Prof. Dr. Nils Heyne</i> Universitätsklinikum Tübingen Medizinische Klinik IV Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten Otfried-Müller Str. 10, 72076 Tübingen</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schriftlichen Stellungnahme der o. g. Sachverständigen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V für das Medikament Ravulizumab zur Behandlung des atypischen hämolytischen Syndroms:</p> <p>Mit dieser Stellungnahme möchten wir auf die Bedeutung und Nutzen des neuen Therapieansatzes von Ravulizumab für die Therapie des atypischen hämolytischen Syndroms hinweisen.</p> <p>Das atypische hämolytische Syndrom (aHUS) ist eine Systemerkrankung, ausgelöst durch eine Störung in der Komplementregulation, welche zu einer unkontrollierten Komplementaktivierung im gesamten Organismus führt. Dies verursacht thrombotische Gefäßverschlüsse mit konsekutiver ischämischer Organschädigung. Histologisch manifestiert sich das aHUS als thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und klinisch ist die Erkrankung durch eine mikroangiopathische Hämolyse mit Thrombozytenverbrauch gekennzeichnet. Dadurch bestehen weitere systemische Organmanifestationen Die Niere ist immer betroffen, was sich in Form eine akuten oder chronisches Nierenversagen, von Ödemen oder eine Hypertonie äußert (1). Neben den renalen Symptome bestehen auch eine Reihe von extrarenalen Symptomen, dazu zählen (1):</p> <ul style="list-style-type: none">• Neurologische Symptome treten in ca. 50 % der Fälle bei der ersten Manifestation auf. Folgende Symptome wurden beobachtet:<ul style="list-style-type: none">– Krampfanfälle– Ischämische Insulte– Verwirrung– Delir– Koma	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Symptome (vor allem Durchfälle) können bei aHUS auftreten, diese sind aber nicht wie beim Shiga-Toxin induzierten HUS blutig-schleimige. Weitere typischen gastrointestinalen Symptome sind: <ul style="list-style-type: none"> – Bauchschmerzen – Durchfälle – Gastroenteritis – Pankreatitis – Diabetes mellitus – Leberinsuffizienz • Die hämatologischen Symptome sind: <ul style="list-style-type: none"> – Thrombopenie mit Purpura – Hämolytische Anämie mit Abgeschlagenheit • Eine Beteiligung des Herzens wird ebenso in 40 – 50 % der Fälle beobachtet und äußern sich als <ul style="list-style-type: none"> – Angina pectoris infolge einer <u>mikro</u>angiopathischen kardialen Ischämie – Herzinsuffizienz mit Dyspnoe und Ödemen • Neben den genannten Organsystemen können aber auch folgende Organsysteme beteiligt sein: <ul style="list-style-type: none"> – Lunge (Dyspnoe, Lungenblutung) – Nekrosen der peripheren Extremitäten – Okkuläre Blutungen/Sehstörungen – Nebennierendysfunktion <p>Zusammenfassend kann man sagen, dass aufgrund der o. g. Symptome eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt, ein Teil der Patienten benötigt dabei im akuten Schub intensivmedizinische Betreuung (2). Unbehandelt führt das aHUS zur schweren Nierenfunktionseinschränkungen und zum Tod. Durch die Komplementinhibition kann die Erkrankung gestoppt werden und die Folgen verhindert werden (3). Die Lebensqualität der Patienten</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist deutlich verbessert und in der Folge sind v. a. die 2-wöchigen Dosierungsintervalle der Komplementinhibition lästig und stören den Alltag, der ansonsten gesunden Patienten erheblich (3). Die Neuentwicklung des Ravulizumab mit den 8-wöchigen Dosierungsintervallen stellt somit genau „medical need“ dieser Patientenpopulation dar. Dies soll im Folgenden anhand zweier Patientenbeispiele illustriert werden.</p> <p>Fallbeispiel 1: Ein 20-jähriger Patient mit Sehstörungen, stark erhöhtem Blutdruck (222/161 mm Hg) und reduziertem Allgemeinzustand wird in die Klinik eingewiesen. Im Labor zeigt sich eine Thrombozytopenie von 107 /nl, eine Hämoglobinkonzentration von 12,4 g/dl, eine LDH-Aktivität von 757 U/l und ein akutes Nierenversagen (Kreatinin: 228 µmol/l; GFR 30 ml/min). In der durchgeführten Nierenbiopsie zeigt sich eine TMA. Am Auge zeigt sich ein schwerer Schaden der Netzhaut (Fundus hypertonicus Grad IV). Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird ein genetischer Defekt in der Komplementregulation festgestellt (CFHR 1 Mutation) und die Diagnose aHUS gesichert. Eine Therapie mit Eculizumab wird eingeleitet. Unter der Therapie normalisiert sich der Blutdruck, das Nierenversagen bildet sich zurück und die GFR steigt auf 78 ml/min. Nach einer chronischen Eculizumabtherapie im Abstand von 2 Wochen für ca. 3 Jahre wird der Patient auf Ravulizumab umgesetzt. Der Patient ist erleichtert, dass er nicht mehr alle 2 Wochen ca. 150 km bis in unser Zentrum anreisen muss, um die Infusion verabreicht zu bekommen. Zusätzlich hat er jetzt mehr Zeit sich auf seine beruflichen Ziele (Umschulung/Studium) zu konzentrieren.</p> <p>Fallbeispiel 2: Eine Mitte 40-jährige Patientin mit Verlust der Nierenfunktion nach Schwangerschaftskomplikation 1999 und mehrjähriger Dialysepflichtigkeit stellt sich 2011 zur zweiten Nierentransplantation vor. Ein erstes Transplantat hat die Patientin 2001 an einem anderen Transplantationszentrum früh unter dem Bild einer fulminanten Abstoßung verloren. Wenige Tage nach 2.</p>	<p>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. 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierentransplantation entwickelt die Patientin das Vollbild eines aHUS mit schwerer mikroangiopathischer Hämolyse, arterieller Hypertonie und akuter Nierenschädigung. Mittels des damals gerade zugelassenen Eculizumabs kann das Krankheitsbild kontrolliert und die Transplantatfunktion erhalten werden. Rückblickend ist von einem Schwangerschafts-assoziierten aHUS und einem Rezidiv in der ersten Transplantatniere auszugehen, die damals mangels effektiver Therapieoption zur Dialysepflichtigkeit bzw. einem Transplantatverlust geführt haben. Unter fortgeführter Therapie mit Eculizumab alle 2 Wochen ist die Funktion der zweiten Transplantatniere exzellent.</p> <p>Als passionierte Fahrtenseglerin unternimmt die Patientin im zweiten Jahr nach Transplantation mehrere längere Törns, die eine Einhaltung des 14 Tage Dosierungsintervalls nicht zulassen. Getriggert durch eine geplante Schutzimpfung kommt es zu einem renalen Rezidiv des aHUS, welches erkannt und am Zentrum unter Eculizumabgabe kontrolliert werden konnte. Im dritten Jahr kommt es in vergleichbarer Situation zu einem erneuten Rezidiv mit akuter Transplantatfunktionsverschlechterung. Ein Transplantatverlust kann ebenfalls nochmals abgewendet werden. Die Patientin hat in Folge, bedingt durch die Notwendigkeit einer zweiwöchigen Applikation, ihre Passion, die einen wesentlicher Lebensinhalt darstellte, aufgegeben.</p> <p>Die Patientenbeispiele verdeutlichen nicht nur die Notwendigkeit einer konsequenten Therapie (unter Einhaltung von Dosis und Dosisintervall) sondern auch die Schwierigkeit, das bislang vergleichsweise enge Therapieschema mit 14-tägigem Dosisintervall unter Umständen lebenslang im persönlichen und beruflichen Alltag unterzubringen. Die Ausweitung auf ein 8-wöchiges Therapieschema bietet den Patienten einen substantiellen Gewinn an Lebensqualität und persönlicher Freiheit. Am eigenen Zentrum (Tübingen), als großem überregionalem Referenzzentrum mit über 20 Patienten in dauerhafter Nachsorge, haben über 85% der Patienten um eine Umstellung auf Ravulizumab</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebeten.</p> <p>Darüber hinaus ist das längere Dosisintervall ein Faktor, der die Adhärenz insbesondere im Langzeitverlauf nachhaltig unterstützen kann und potentiell zur Vermeidung von Komplikationen beiträgt. In Zeiten von COVID-19 stellt zudem die geringere Frequenz notwendiger Besuche am Zentrum einen potentiellen Sicherheitsaspekt dar. Eine Applikation im häuslichen Umfeld (home infusion) ist ebenfalls umsetzbar.</p> <p>Abschließend liegen die jährlichen Therapiekosten mit Ravulizumab dosisäquivalent deutlich unterhalb der Jahrestherapiekosten mit Eculizumab.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S11 Zeile 34 ff.	<p>Anmerkung: Seit Zulassung von Eculizumab haben eine Vielzahl grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Untersuchungen zu einem exponentiellen Wachstum an Publikationen zum Thema aHUS sowie zu einem deutlich besseren klinisch-pathophysiologischen Verständnis des Krankheitsbildes geführt. Nach heutigem Verständnis handelt es sich beim aHUS – wie oben angeführt – um ein systemisches Krankheitsbild, das zu Manifestationen in fast allen Organsystemen führen kann. Insbesondere extrarenale Manifestationen sind jedoch früher – mangels besseren Wissens – nicht durchweg der Grunderkrankung aHUS zugeordnet worden, so dass man in früheren Studien deutlich weniger dokumentierte extrarenale Manifestationen findet als in Untersuchungen jüngerer Datums.</p> <p>Medizinisch ist davon auszugehen, dass sich das Krankheitsbild als solches nicht verändert hat, und mit heutigem Kenntnisstand auch in den damaligen Populationen ein vergleichbarer Anteil extrarenaler Manifestationen prävalent gewesen ist.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne

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

Literaturverzeichnis

1. Feldkamp T, Menne J, Haller H. Thrombotische Mikroangiopathie. *Der Nephrologe*. 2017;12(6):443-56.
2. Heyne N, Feldkamp T. Thrombotische Mikroangiopathie auf der Intensivstation. *Der Nephrologe*. 2019;14(5):446-54.
3. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-81.

5.8 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.11.2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. November 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ravulizumab (Ultomiris®) von Alexion Pharma Germany GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Ravulizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Eculizumab fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegten Daten aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen wurden als nicht verwertbar eingestuft.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Bestverfügbare Evidenz aus einem indirekten Vergleich</p> <p>Der Hersteller legt in seinem Dossier indirekte Vergleiche aus einzelnen Armen verschiedener Studien vor, so z.B. für die pädiatrische Patientenpopulation sowie für erwachsene Patienten</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anhand der gematchten Populationen aus Studien ALXN1210-aHUS-312 für Ravulizumab und C10-003 für Eculizumab.</p> <p>Damit ist festzustellen, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation bei einer sehr seltenen Erkrankung und einer u.a. pädiatrischen Population vorzunehmen.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.9 Stellungnahme Prof. Dr. Jan Menne - KRH Klinikum Siloah, Hannover

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Ravulizumab / Ultomiris®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Jan Menne KRH Klinikum Siloah, Hannover

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den letzten 10 Jahren habe ich über 100 Patienten mit aHUS in Hannover behandelt. Im Folgenden stelle ich kurz das Krankheitsbild vor und Berichte über meine Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit atypischem hämolytisch urämischem Syndrom (aHUS).</p> <p>Eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) ist ein Syndrom, welches klinisch durch die Trias von mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA), Thrombopenie und Organmanifestation (besonders häufig Nieren- und ZNS Beteiligung) gekennzeichnet ist.(3) Wie bereits dem Krankheitsbegriff zu entnehmen, kommt es zu thrombotischen Teil- oder Kompletterschlüssen von kleinen Gefäßen (Arteriolen und Kapillaren). Infolgedessen verschlechtert sich die Perfusion des Organs, was sich klinisch - in Abhängigkeit vom betroffenen Organ - vielfältig bemerkbar machen kann und bei schweren Verläufen zum Tode führt. Das thrombotische Geschehen führt durch den Plättchenverbrauch zu einer Thrombopenie, gleichzeitig verschlechtert sich die Zirkulation in den kleinen Gefäßen. Erythrozyten zerreißen bei der Passage von teiltrombosierten Gefäßen, was zum Auftreten einer hämolytischen Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten, Anstieg der Lactatdehydrogenase (LDH) und des freien Hämoglobins sowie zum Abfall des Haptoglobins führt. Es werden 3 Hauptformen unterschieden. Dies sind die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), das Shiga-Toxin induzierte hämolytisch-urämisches-Syndrom (STEC-HUS), welches früher auch als typisches HUS, D+HUS oder EHEC-HUS bezeichnet wurde, und das aHUS. Historisch galt der unterschiedliche Fokus auftretender Endorganschäden als wegführender Hinweis zur Unterscheidung der verschiedenen TMA Formen. Stand die neurologische Beteiligung (Krampfanfall, Psychose, fokale Defizite oder Somnolenz bis Koma) im Vordergrund, hat man früher die Diagnose TTP gestellt. Heutzutage ist das nicht</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr zu rechtfertigen, da diese Symptome auch bei Patienten mit aHUS und STEC-HUS auftreten.</p> <p>Die Pathologie des atypischen hämolytisch-urämischen-Syndroms wird durch eine überschießende Aktivität des Komplementsystems erklärt. Bei 40-60% der Patienten lassen sich Mutation nachweisen, die zu einer gestörten Regulation des Komplementsystems führen. Bisher sind Mutationen in mehr als 10 verschiedenen Komplementgenen identifiziert. Kommt es zur Komplementaktivierung, besteht bei diesen Patienten die Gefahr, dass das Endothel nicht ausreichend vor einer Schädigung durch Komplement geschützt.</p> <p>Der Nutzen des Plasmaaustauschs ist bei Patienten mit aHUS nicht so eindeutig belegt. Es gibt Patienten, die gut auf eine Therapie ansprechen aber auch viele, für die der Nutzen nur gering ist. Seit 2011 ist die Gabe des C5-Komplementinhibitors Eculizumab zugelassen¹ und es gibt mittlerweile viele unverblindete, nicht randomisierte Studien und Fallserien, in denen der Erfolg der Therapie belegt ist.^{1,2,3} Da eine TTP im Kindesalter kaum vorkommt setzen die pädiatrischen Nephrologen mittlerweile Eculizumab als Erstlinientherapie bei Kindern mit TMA ein, wenn kein STEC-HUS vorliegt und verzichten auf den Plasmaaustausch. Diese Therapiestrategie kann bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht empfohlen werden. Bei ihnen tritt die TTP häufiger auf und deren akuter Krankheitsverlauf ist in der Regel vital bedrohlicher als das aHUS. Da Eculizumab bei Patienten mit TTP keinen therapeutischen Nutzen hat, wäre es daher gefährlich auf den Plasmaaustausch zu verzichten. Nach Erhalt der ADAMTS13 Laboranalysen, welche zur sicheren Diagnose einer TTP benötigt wird, kann über das weitere Therapieprozedere entschieden werden. Bei Jahreskosten einer Eculizumab Therapie von 500-600.000 € wird viel über die Therapiedauer diskutiert. Es ist klar festzuhalten, dass es sowohl Patienten gibt bei denen Eculizumab problemlos abgesetzt werden kann als auch Patienten bei denen es zu einem raschen, teilweise bedrohlichen Rezidiv nach Absetzen kommt. Derzeit gibt es aber keine klaren Kriterien, um das Rezidivrisiko verlässlich abschätzen zu können.³ Ich setze Eculizumab bei allen Patienten ab, bei denen für mehr als 2-3 Monaten eine Dialysepflichtigkeit besteht, sofern nicht noch von einer Erholung der Nierenfunktion auszugehen ist, beispielsweise</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch richtungsweisende Befunde einer Nierenbiopsie. Bei der Risikoabschätzung hilft auch die Genetik weiter. Insbesondere Patienten mit z.B. einer CFH Mutation haben ein hohes Rezidivrisiko von 40-60%. Ohne nachweisbare Mutation liegt das Risiko eines aHUS Rezidivs nach Absetzen bei wahrscheinlich unter 10%.</p> <p>Zu der von Rondeau et al.⁴ zum Nutzen von Ravulizumab bei Erwachsenen publizierten Studie habe ich einen eingeladenen Kommentar geschrieben.⁵ Dort hatte ich das Fehlen mehrerer Analysen (u.a. „propensity score matching“) kritisiert, die für die Interpretation der Daten wichtig sind. Erfreulicherweise finden sich diese Analysen im vom PU eingereichten Dossier und beantworten die aufgebrachten Fragen vollständig. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Ravulizumab genauso effektiv wie Eculizumab wirkt. Dies ist aus meiner Sicht auch nicht überraschend, wenn bedacht wird, dass sich die beiden Moleküle in nur 4 Aminosäuren unterscheiden und beide die Spaltung von C5 in C5a und C5b rasch und vollständig verhindern.</p> <p>Gibt es einen Vorteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab? Ja. Wie bereits anfänglich erwähnt habe ich in den Letzten 10 Jahren weit über 100 Patienten mit aHUS persönlich betreut und war zusätzlich bei mehr als 100 Patienten konsiliarisch eingebunden. Viele dieser Patienten wünschen sich nach mehreren Jahren mit einer 2 wöchentlichen Infusionstherapie einen einfacheren Therapieplan mit weniger häufigen Infusionen. Mit Eculizumab sind dies ab dem 2. Therapiejahr derzeit 26 Infusionen/Jahr. Mit Ravulizumab würde sich diese Anzahl auf 6-7 Infusionen/Jahr reduzieren. Dies macht die Patienten flexibler ihren Alltag zu gestalten.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Legendre et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 2013; 368:2169-81
2. Fakhouri et al., Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68:84-93
3. Menne et al., Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol*. 2019 Apr 10; 20:125
4. Rondeau et al., The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2020; 97:1287-1296
5. Menne, J. Is ravulizumab the new treatment of choice for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)? *Kidney Int*. 2020; 97:1106-1108.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Ravulizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Dezember 2020
von 10.03 Uhr bis 11.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Herr Dr. Martinka
Frau Dr. Arnold
Frau Dr. Frick
Frau Emmermann

Angemeldete Teilnehmer der **Uniklinik Essen:**

Herr Dr. Pape
Frau Dr. Gäckler

Angemeldeter Teilnehmer der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Haller

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Hamburg-Eppendorf:**

Herr Dr. Oh

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Brinkkötter

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Schleswig-Holstein (UKSH):**

Herr Prof. Dr. Feldkamp

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Tübingen:**

Herr Prof. Dr. Heyne

Angemeldeter Teilnehmer des **KRH Klinikum Hannover:**

Herr Prof. Dr. Menne

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:03 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie verstehen mich alle. Kann mir jemand ein Signal geben? – Ja, okay. Wir haben leichte technische Probleme. – Herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben heute Anhörungen nach § 35 a, als erstes Ravulizumab, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Oktober diesen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Alexion Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Professorinnen Feldkamp und Heyne vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein bzw. von der Universitätsklinik Tübingen, die Privatdozentin Frau Dr. Gäckler und Herr Professor Brinkkötter von den Unikliniken Essen und Köln, Herr Professor Haller von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Professor Menne vom KRH-Klinikum Siloah, Herr Professor Pape vom Universitätsklinikum Essen, die Professorinnen Dr. Müller und Herr Privatdozent Dr. Oh von der Charité und vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Die Sitzung wird aufgezeichnet, dann im Stenogramm übersetzt und Gegenstand der zusammenfassenden Dokumentation. Es müssten da sein Herr Dr. Martinka, Frau Dr. Arnold, Frau Dr. Frick und Frau Emmermann von Alexion, Herr Professor Dr. Haller von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Professor Müller von der Charité ist wahrscheinlich nicht dabei – das habe ich gerade als Vermerk gesehen; nein, Herr Müller ist nicht da –, Herr Dr. Oh von Hamburg-Eppendorf; ich höre nur jemanden klicken, da mache ich mal ein Fragezeichen dahinter, Herr Professor Mühlbauer und Herr Professor Rascher von der AkdÄ, Herr Professor Pape von der Uniklinik Essen, Herr Professor Feldkamp von der Uniklinik Schleswig-Holstein, Herr Professor Menne von KRH Klinikum Hannover und Herr Rasch vom vfa. Guten Morgen! – Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Gesichtspunkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach steigen wir in die übliche Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Emmermann, dann haben Sie das Wort.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf uns einmal kurz vorstellen: Mein Name ist Antje Emmermann; ich leite den Bereich Market Access bei Alexion in Deutschland. Mit mir zusammen sind hier zum einen Herr Dr. Peter Martinka, der bei Alexion für den Bereich Nephrologie in der Medizin verantwortlich ist, dann Frau Dr. Jana Arnold, die den Bereich Hämatologie und Nephrologie ebenfalls in der Medizin leitet und schließlich Frau Dr. Lydia Frick von der SKC Beratungsgesellschaft, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat.

Wir freuen uns, heute erneut über den Wirkstoff Ravulizumab zu sprechen, der nun zusätzlich zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie oder PNH auch – und darum wird es heute gehen – in der Behandlung des atypisch Hämolytisch-Urämischen Syndroms oder kurz aHUS eingesetzt werden kann. Zunächst werde ich kurz auf das Krankheitsbild

eingehen, bevor ich einige Punkte herausgreife, die für die Bewertung des Zusatznutzens eine Rolle spielen. Das sehr seltene atypisch hämolytisch-uräemische Syndrom ist eine komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie oder TMA, der eine chronisch unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems, ein Teil des unspezifischen Immunsystems, zugrunde liegt. aHUS ereignet sich unbehandelt in akuten potenziell lebensbedrohlichen Episoden und präsentiert sich klinisch mit der Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und durch Mikrothromben hervorgerufene Schäden in lebenswichtigen Organen. aHUS manifestiert sich insbesondere in Form einer schweren Nierenschädigung bis hin zum terminalen Nierenversagen, das eine Dialyse oder Transplantation erfordert.

Bis zu 70 Prozent der aHUS-Patienten entwickeln unbehandelt eine Nierenerkrankung im Endstadium oder sterben. Bedingt durch die Einschränkung der Nierenfunktion reichern sich schädliche Harnbestandteile im Blut an. Zusätzliche Anzeichen und Symptome, extrarenale Organbeteiligungen treten ungefähr bei 20 bis 48 Prozent der Patienten auf und umfassen erhöhte Leberenzymwerte, Pankreatitis, Kolitis, Herzerkrankungen, intraalveoläre Blutungen oder neurologische Auffälligkeiten. Ebenso kann es zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall kommen.

aHUS tritt in allen Altersgruppen auf. Das mediane Erkrankungsalter bei Erstmanifestation liegt bei Kindern bei drei bis fünf Jahren und bei Erwachsenen bei 31 bis 49 Jahren. Kinder weisen mit 6,7 Prozent im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit 0,8 Prozent eine deutlich höhere Mortalitätsrate im ersten Jahr nach Diagnose auf, wobei Erwachsene jedoch ein deutlich höheres Risiko zeigen, eine terminale Nierenerkrankung zu entwickeln. Aufgrund der genetischen Veranlagung des aHUS stehen Patienten unter einem lebenslangen Risiko für erneute akute, unvorhersehbare und potenziell lebensbedrohliche Episoden. Die Lebensqualität von aHUS-Patienten wurde als deutlich beeinträchtigt eingestuft. Daher ist ohne dauerhafte Behandlung mit einem Komplementinhibitor ein rezidivierender, progressiver Verlauf für aHUS typisch.

Ravulizumab wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet aHUS zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab oder Soliris gezielt entwickelt. Eculizumab wurde im Jahr 2011 für die Behandlung des aHUS zugelassen und ermöglicht eine bedeutsame Reduktion der Mortalität und Morbidität. Es ist heute als Therapiestandard weithin anerkannt. Dennoch ergibt sich unter Soliris durch die kurze Halbwertszeit des Wirkstoffes von etwa 12,4 Tagen ein komplexes Schema von häufigen Infusionen, um die wirksame und anhaltende Inhibition des Komplementsystems zu gewährleisten. Ab einem Körpergewicht von 40 Kilo erfolgt die Dosierung von Soliris zudem unabhängig vom Körpergewicht des Patienten.

In den klinischen Phase-III-Studien wurden in einigen Fällen suboptimale Wirkstoffkonzentrationen im Serum ermittelt. Hieraus resultiert für einige aHUS-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine TMA trotz einer Behandlung mit Soliris. Zur Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab auf ungefähr 51 Tage wurde basierend auf zielgerichtetem Protein Engineering die Bindungseigenschaft von Ravulizumab an C5 so modifiziert, dass der lysosomale Abbau von Ravulizumab minimiert wird. Ravulizumab wird recycelt und gelangt zurück in den Blutkreislauf, wo es erneut freies C5 binden kann. Das Dosierungsintervall konnte dadurch für erwachsene Patienten und Kinder ab 20 Kilogramm Körpergewicht von zwei auf acht Wochen verlängert werden, bei kleineren Kindern von zwei bzw. drei auf vier Wochen. Durch die deutliche Verlängerung der Dosierungsintervalle wird die Belastung des

Patienten durch regelmäßige Infusionsgaben reduziert. Patienten müssen weniger häufig ihr Behandlungszentrum aufsuchen, was insbesondere in Covid-19-Zeiten das Infektionsrisiko reduziert. Die Wahrscheinlichkeit von Infusionskomplikationen wird gesenkt, und Patienten müssen sich deutlich seltener von der Arbeit oder Ausbildung freistellen oder beurlauben lassen; zudem wird das Gesundheitssystem insgesamt entlastet.

Ravulizumab wird bei Erwachsenen als individualisierte Therapie körperlsgewichtsabhängig angewendet, wodurch die vollständige Inhibierung des terminalen Komplements bei geringstmöglicher Wirkstoffexposition ermöglicht wird. Es handelt sich bei aHUS um eine sehr seltene Erkrankung, sodass zum Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris aufgrund der damit einhergehenden begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern keine vergleichende Studie der höchsten Evidenzstufe zur Verfügung stand. Auf der Basis der uns zur Verfügung stehenden vollständigen individuellen Studiendaten auf Patientenebene haben wir deskriptive Vergleiche angestellt sowie mit Hilfe des Propensity Score Matchings, welches das Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie auf Endpunktebene erheblich reduziert, indirekte Vergleiche zwischen Ravulizumab und Soliris durchgeführt. Alle vorliegenden Studien besitzen eine hohe Qualität, eine hohe Vergleichbarkeit des Studiendesigns sowie der in den Studien untersuchten Therapieregime und valide übereinstimmende Endpunkte.

Alexion ist damit seiner Verpflichtung nachgekommen, die best verfügbare Evidenz zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der Beobachtungen in den Phase-III-Studien ist das Sicherheits- bzw. Toleranzprofil von Ravulizumab mit dem von Soliris vergleichbar. In Bezug auf die Wirksamkeit konnte für das komplementinhibitorische Potenzial sowie alle patientenrelevanten Endpunkte eine hohe Wirksamkeit von Ravulizumab nachgewiesen werden. Bei Komplementinhibitor-naiven pädiatrischen Patienten erwiesen sich Ravulizumab und Soliris im Vergleich auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten sowie hinsichtlich der Nierenfunktion und Fatigue als hochwirksam. Es zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab eine sehr gute Symptomkontrolle. Mit Soliris vorbehandelte pädiatrische Patienten zeigten eine sehr gute Kontrolle der Symptome sowie einen Erhalt der Nierenfunktion. Unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Therapie mit Soliris. Beide Wirkstoffe zeigten eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten, die Nierenfunktion, Fatigue und den Gesundheitszustand.

Auch erwachsene Patienten erreichten unter der Therapie mit Ravulizumab deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter Soliris-Therapie. Unter der Behandlung mit Ravulizumab wurde bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen zu Baseline eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt als bei einer Behandlung mit Soliris. Eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen am Tag 183 im Vergleich zur Baseline, zeigten Patienten unter beiden Therapien. Dabei zeigte sich im deskriptiven Vergleich eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Bei Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab. Aus methodischen Gründen dürfen wir keinen Zusatznutzen für Ravulizumab im Vergleich zu Soliris in der Behandlung des aHUS beanspruchen. Deutlich ist jedoch, dass die konsequente

Weiterentwicklung des Therapiestandards eine Innovation und eine deutliche Verbesserung für Patienten mit der sehr seltenen Erkrankung aHUS darstellt. Damit freuen wir uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Ich würde die erste Frage gern an die Kliniker und an die AkdÄ stellen, bevor wir das Wort und die Fragemöglichkeit an die Bänke und die PatV geben. Von der AkdÄ ist in der schriftlichen Stellungnahme die in der Studie 311 beobachtete Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge betont worden. Uns würde interessieren, wie die Praktiker diesbezüglich das Nebenwirkungsprofil von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab einschätzen; denn hier sehen wir doch relativ deutliche Unterschiede. Wie kann man das erklären? Kann man das erklären? Gibt es irgendwelche Effekte, die besonders berücksichtigt werden müssen? Wer könnte uns dazu irgendetwas sagen? – Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Ich denke, es ist wichtig, dass man gleich zu Anfang festhält, dass Eculizumab bei den Patienten eine hervorragende Verträglichkeit hat, also einer der Antikörper ist, die am besten vertragen werden, und dass Ravulizumab sich genauso verhält. Die Todesfälle, die beschrieben worden sind, sind sehr ernstzunehmen. Sie sind auch sehr kritisch aufgearbeitet worden. Das sind alles klinische Verläufe der Patienten, sodass diese Todesfälle alle wirklich nicht mit dem Medikament in Zusammenhang zu bringen sind, sondern mit der schweren Grunderkrankung. Man muss in diesem Zusammenhang daran denken, dass vor der Einführung dieses Antikörpers die Mortalität der Erkrankung sehr hoch lag und auch jetzt mit Komplikationen und der Schwere der Erkrankung so etwas passieren kann. – Aber meine Kollegen haben bestimmt auch sehr klare Vorstellungen dazu.

Herr Prof. Dr. Menne (KRH Klinikum Hannover): Darf ich etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich habe Sie schon aufgerufen, ich hatte mich nur noch stumm geschaltet, weil unser Polycom nicht funktioniert. – Herr Menne, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Menne (KRH Klinikum Hannover): Es ist so: Es gab in der Studie mit Ravulizumab drei bzw. vier Todesfälle versus keinen Todesfall in den ersten 26 Wochen in der Eculizumab-Studie. Als ich die Daten erstmals gesehen habe, hat mich das auch etwas sorgenvoll gestimmt, weil die Frage ist: Liegt das daran, dass Ravulizumab nicht effektiv genug ist und die deshalb sozusagen im Rahmen ihrer aHUS-Grunderkrankung dann an der aHUS-Erkrankung versterben? Das wäre ein Punkt, den man kritisch beäugen würde, wenn man sieht, dass in den anderen Null ist. Wenn man sich aber die Fälle angeschaut hat – ich hatte sozusagen das Editorial für das Paper geschrieben, das im „Kidney International“ erschienen ist –, sieht man, dass letztendlich diese Patienten wahrscheinlich eher eine Sepsis hatten. Das heißt, die Diagnose aHUS ist eigentlich schon mit einem septischen Geschehen gestellt worden, und sie sind dann in der Sepsis innerhalb weniger Tagen danach verstorben. Sie waren auch alle eigentlich schon intensivpflichtig, teilweise sogar beatmungspflichtig.

Sie hatten wahrscheinlich noch eine andere zugrunde liegende Erkrankung, und die TMA oder das aHUS war ein Teil des ganzen Prozesses, was dort passiert ist und die sind eher an ihrer Sepsis, an ihren Infektionskomplikationen gestorben, sodass ich eher denken würde, wenn

man sich die Fälle genau anschaut, dass das nichts mit der Grunderkrankung in dem Sinne zu tun hatte und damit ein Hinweis auf eine mangelnde Therapieeffektivität – – Andererseits glaube ich nicht, zumindest hat man keinen Hinweis aus diesen Fällen gehabt, dass es wirklich eine Komplikation der Therapie mit Ravulizumab war. Es ist schwierig, das in einzelnen Fällen an den vier Fällen auszumachen. Ein wenig auffällig war, dass viele dieser Patienten aus Asien stammen. In Asien gibt es ein Problem. Dort ist die Diagnose aHUS nicht so geläufig wie in Europa oder in den USA, wo sich viele Arbeitsgruppen länger mit diesem Thema beschäftigt haben. Wenn ich mit Kollegen aus Asien gesprochen habe – – Die haben nicht so viel Erfahrung mit dieser Erkrankung und relativ spät erst begonnen – aber das ist noch ein anderes Thema –, sodass ich eher denken würde, dass diese Mortalitätsdaten wahrscheinlich nichts mit der Therapie zu tun haben, sondern eher etwas mit den anderen zugrunde liegenden Erkrankungen zu tun hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Menne. – Herr Professor Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Man hätte sich eigentlich gewünscht, dass diese Daten einmal von einem unabhängigen Komitee bewertet und gesichtet werden. Es sind infektiöse Komplikationen gewesen, aber zu sagen, dass das gar nichts mit dem Antikörper zu tun hat, ist auch nicht hundertprozentig bewiesen. Ich glaube, man hätte sich – um das noch einmal zu sagen – wirklich gewünscht, dass diese Daten unabhängig bewertet werden, ebenso dass man die Todesursachen bewertet hätte, ob das wirklich absolut nichts damit zu tun hat. Man hat einen Antikörper, der sehr lange wirkt, der sozusagen immer wieder wirkt. Das ist bei sehr lang wirksamen Medikamenten ein möglicher Nachteil – wenn die Wirkung einsetzt und es eine unerwünschte Wirkung gibt, setzt man den Antikörper ab –, dass dann die Wirkung noch sehr lange erhalten bleibt – verglichen mit dem hervorragenden Antikörper Eculizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Martinka von Alexion. Nur ein kleiner Hinweis: Wenn Sie sich zu Wort melden, können Sie winken, aber Sie können auch im Chat ein W oder ein X schicken; dann können wir das hier chronologisch aufarbeiten. – Bitte schön, Herr Martinka.

Herr Dr. Martinka (Alexion): Vielen Dank. – Vielleicht ist es wichtig, zu erwähnen, dass zwei dieser vier Fälle Fehleinschlüsse in die Studie waren. Einmal war das ein Patient oder eine Patientin mit STEC-HUS – das ist ein Ausschlusskriterium gewesen –, und einmal war das eine Myelofibrose. Das war eine maligne Erkrankung, das war auch ein Fehleinschluss. Also, zwei dieser Patienten waren in diese Studie eindeutig fehl eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Martinka. – Jetzt hat sich Herr Professor Mühlbauer gemeldet; sogar mit X und W, also eine ganz dringende Wortmeldung. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Morgen an alle. – Ich denke, wir brauchen diese Mortalitätsgeschichte nicht allzu sehr zu vertiefen, weil sie auch aus Sicht der AkdÄ nicht adäquat aufgearbeitet ist; aber das wird vielleicht noch passieren. Aber wir haben schon Signale für einen etwas schlechteren Verlauf unter Ravulizumab. Wir haben zum Beispiel bei den Erwachsenen 5,2 Prozent Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen, und bei Eculizumab ist es weniger als die Hälfte. Ich denke, das Ganze führt auf eine zentrale

Frage hin: Warum ist hier keine direkt vergleichende Studie gemacht worden? Das wäre in diesem Fall tatsächlich möglich gewesen. Klar ist, dass es schwierig ist, vergleichende Studien bei insgesamt geringen Patientenkollektiven zu machen. Aber man hätte zum Beispiel mit einem Cross-over-Design so etwas erledigen können.

Ich erinnere noch einmal daran: Wir haben über den zusätzlichen Nutzen zu entscheiden. Wir diskutieren nicht grundsätzlich, ob die Substanz für diese Indikation hätte zugelassen werden dürfen, oder ob sie grundsätzlich gut oder schlecht ist, sondern ob sie tatsächlich irgendetwas Besseres bringt. Da haben wir aufgrund der bisherigen Datenlage zu wenige Informationen. Wir haben nur indirekte Vergleiche, und da kann man sich noch streiten, ob Propensity Score bei kleinen Stichproben überhaupt geeignet ist. Ich bin kein Statistiker, aber ich habe mich bei Statistikern umgehört, die haben gesagt: Das ist eigentlich nur für größere Stichproben geeignet.

Wir haben, wie gesagt, ohne jeden Zweifel Mortalitätssignale, auch wenn die zu diskutieren sind. Wir haben das Verträglichkeitsproblem. Herr Professor Rascher hat eben darauf hingewiesen, dass in der Pharmakologie eine lange Halbwertszeit oder eine lange Wirkdauer nicht automatisch ein Vorteil ist. Das heißt, wenn tatsächlich ungünstige Effekte bestehen, ist man auch als Pharmakologe froh, wenn das Xenobiotikum, also die Fremdschubstanz, wieder aus dem Körper herausgeht. Das heißt, wenn wir absolut sicher wären, dass das einen Vorteil gegenüber dem Eculizumab darstellt, würde ich sagen: Ja, wir können uns freuen, dass es eine lange Halbwertszeit gibt und die Patienten weniger häufig behandelt werden müssen. Aber das dürften wir erst dann machen, wenn wir mindestens von der Gleichwertigkeit oder sogar von der Überlegenheit, sprich: im Sinne eines Zusatznutzens ausgehen könnten. Das lässt – das muss man ganz klar konstatieren – die bisherige Datenlage nicht zu. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Emmermann vom pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön, Frau Emmermann. – Frau Emmermann, Sie müssen sich entmuten.

Frau Emmermann (Alexion): Ich hoffe, man hört mich jetzt. – Das Studiendesign wurde mit den entsprechenden Zulassungsbehörden abgestimmt und als adäquat akzeptiert. Wir haben jetzt die best verfügbare Evidenz vorgelegt und mit dem indirekten Vergleich und über das Propensity Score Matching versucht, so gut wie möglich einen indirekten Vergleich vorzulegen. Wir haben auch sehr genau beschrieben, welche Ergebnisse wir gesehen haben und welche leichten numerischen Vorteile es für Ravulizumab in diesem indirekten Vergleich gab. Nichtsdestotrotz haben wir jetzt nicht einen Zusatznutzen geclaimt, auch aus formalen Gründen, weil wir genau diese direkt vergleichenden Daten nicht vorgelegt haben. Allerdings sind die Daten von insgesamt 89 Patienten in diese Auswertung eingeflossen und damit sogar mehr als damals bei Soliris oder Eculizumab. Dementsprechend, denke ich, haben wir eine solide Basis, zumindest zu beurteilen, dass es sich bei der Wirksamkeit und Verträglichkeit um ein Profil handelt, das sehr vergleichbar ist.

Zum anderen möchte ich darauf hinweisen, dass wir im Bereich der PNH mit Ravulizumab schon sehr umfangreiche Erfahrungen gesammelt haben, auch in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit und auch dort keine Signale haben, dass es sich irgendwie um ein schlechteres

Profil handelt; ganz im Gegenteil: Die Symptomkontrolle ist bei dieser längeren Halbwertszeit für die Patienten besser. Die Patienten selbst haben in Abstimmung mit ihren Ärzten aufgezeigt, dass es eine deutliche Präferenz für Ravulizumab, für das achtwöchige Therapieintervall gibt. In der PNH ist Ravulizumab schon der etablierte Therapiestandard und hat Soliris in dieser Hinsicht abgelöst. Auch im Bereich des aHUS sehen wir schon jetzt, dass sich über 30 Prozent der Ärzte und Patienten für die neue Therapieoption entschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Wortmeldungen? Fragen? – Ich sehe keine. Okay. – Dann gibt es keine weiteren Fragen, keine weiteren Ergänzungen. Dann würde ich Ihnen sofort – – Frau Arnold, bitte.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Vielen Dank. – Ich hatte nur virtuell die Hand gehoben. – Ich wollte noch kurz zu den Abbrüchen Stellung nehmen. Wir haben in den Ravulizumab-Studien die Abbrüche dokumentiert und sehen hier unterschiedliche Gründe. Es sind nicht nur die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben; und davon sind es sehr wenige – es waren vier, die in den Studien aufgetreten sind –, sondern wir sehen auch Fehldiagnosen und andere Entscheidungen, die unabhängig von dem Sicherheitsaspekt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Arnold, für diese Ergänzung. – Ich schaue noch einmal auf den Bildschirm. – Frau Paulsen, bitte.

Frau Paulsen: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Rascher. Sie haben von Nebenwirkungen gesprochen. Ist damit auch die Gefahr der Meningitis gemeint, ob die Halbwertszeit auch einen Einfluss auf den Verlauf von Meningitis hätte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Paulsen. – Herr Rascher, die Frage ging an Sie.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Im Prinzip ja, aber das kann man nicht genau sagen. Mit der Substanz oder mit beiden Substanzen erhöht man das Risiko für Infektionen mit Meningitis oder mit Meningokokken. Das Problem ist immer ein theoretisches. Wenn ich ein Medikament habe, das sehr lange wirksam ist, und es tritt eine unerwünschte Wirkung auf und ich setze das ab, dann ist die Wirkung viel länger, als wenn ich ein eher kurz wirksames Medikament habe. Man kann aus den Daten, die wir haben, nicht sagen, dass unter Ravulizumab das Meningitis-Risiko höher ist. Das kann ich jedenfalls aus den Daten nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Ergänzung, Herr Rascher, noch mal.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe eine andere Frage, und zwar betrifft das den Ausschluss der ostasiatischen Patienten. Habe ich das richtig verstanden, dass der Vorteil von Ravulizumab schneller und intensiver das primäre Ziel, die TMA zu unterdrücken, statistisch nicht signifikant ist, wenn man die ostasiatischen Patienten einfügt bzw. mit auswertet? Es wird erst statistisch signifikant, wenn man sie ausschließt. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Frau Arnold.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Vielen Dank. – Wir sehen in unseren Studiendaten, dass Ravulizumab beim primären Ansprechen, also beim vollständigen TMA-Ansprechen, einen numerischen Vorteil bringt, und in der Sensitivitätsanalyse, die für den deutschen Versorgungskontext relevant ist, spricht: die Analyse, die die ostasiatischen Zentren ausschließt, sehen wir eine statistische Signifikanz, genauso bei der Verbesserung der Nierenfunktion, auch in der Sensitivitätsanalyse eine statistische Signifikanz und zusätzlich in der Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen mit dem EQ-5D VAS-Wert. Auch hier sehen wir für Ravulizumab Vorteile und in der Sensitivitätsanalyse eine statistische Signifikanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Arnold. – Ist das ausreichend, Herr Rascher?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Na ja, was man dazu sagen muss: Warum darf man die ausschließen? Warum haben Sie sie überhaupt eingeschlossen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Arnold, äußern Sie sich dazu, oder lassen Sie das stehen? – Frau Nink.

Frau Nink: Meine Nachfrage hätte sich auch auf die ostasiatischen Patienten bezogen, nämlich die Frage war, ob es vorab geplant war, diese Patientinnen und Patienten auszuschließen. Wie ich das verstanden habe, war das eine Post-hoc-Analyse. Es ist jetzt etwas problematisch, zu sagen: In Asien ist es nicht so gut gelaufen; dort sind die falschen Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. Das würde für mich insgesamt die Qualität der Studie etwas infrage stellen. – Das ist die Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Emmermann, dann Herr Professor Menne. – Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion): Danke schön. – Die Durchführung der Studie in internationalen Zentren war so geplant. Zu den Aspekten, die vorhin von den Experten genannt wurden, dass das Management der Erkrankung und die Erfahrungen im Umgang mit aHUS möglicherweise anders sind, können die Experten vielleicht gleich noch Stellung nehmen. Das ist eben erwähnt worden. Natürlich war es so geplant, und man kann jetzt auch nicht sagen, dass es schlecht gelaufen ist, aber man sieht deutliche Unterschiede. Die Tatsache, dass wir eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser ostasiatischen Zentren durchgeführt haben, entspricht der gängigen Praxis, dass man schaut, wie die Situation aussieht, wenn man nur die relevanten Patienten einschließt, die dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Insofern ist es absolut gängige Praxis und unproblematisch. Es geht darum, sich die Daten unter verschiedenen Aspekten anzuschauen. Man sieht hier, dass es offensichtlich Unterschiede zwischen den ostasiatischen Zentren und Zentren gibt, die eher dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Das ist aber nicht so gemeint, dass wir sagen, man hätte das gar nicht so machen dürfen oder stellt die Studie an sich infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Jetzt habe ich Herrn Menne und Herrn Martinka. – Zuerst Herr Professor Menne, dann Herr Martinka für den pU.

Herr Prof. Dr. Menne (KRH Klinikum Hannover): Vielen Dank. – In Asien sind 13 Patienten in diese Studie eingeschlossen worden. Aufgefallen ist, dass von diesen Patienten ein Großteil eine Therapie erst 28 Tage nach Beginn der Symptomatik begonnen hat. Das ist ganz anders als in allen anderen Zentren. In allen anderen Zentren ist die Therapie bei mehr oder weniger allen Patienten, also 100 Prozent der Patienten, innerhalb von 28 Tagen gestartet worden und bei den meisten sogar innerhalb von sieben bis 14 Tagen nach Beginn der Erkrankung. Wir wissen, dass – da gibt es zig verschiedene Daten, retrospektive Analysen aus Registerstudien, aber auch aus den Eculizumab-Zulassungsstudien – je früher man mit der Therapie beginnt, umso bessere Erfolge hat man und auch eine umso bessere Erholung der Nierenfunktion. Deshalb muss man diese asiatischen Populationen berücksichtigen. Das hat nichts mit der Qualität der Ärzte zu tun, die haben einfach nicht so viel Erfahrung. Ich habe vor zwei Jahren vor Koreanern einen Vortrag gehalten. Die hatten in ganz Korea nur 60 bis 80 Patienten mit Eculizumab behandelt, da haben wir in Deutschland viel mehr. Der Erfahrungshorizont ist ein anderer. Deshalb ist auch schneller die Entscheidung zu sagen, man beginnt jetzt mit einer Therapie. Das sind Dinge, die in den Ländern anders praktiziert werden, die sicherlich einen Einfluss haben und die wichtig sind bei der Bewertung dieser Daten.

Interessant ist, dass Asiaten, wenn sie in Europa behandelt wurden, ein genauso schnelles Ansprechen haben. Das heißt, die Patienten mit asiatischem Hintergrund, die in Europa zeitnah behandelt wurden, haben ein sehr gutes Ansprechen. Aber die Asiaten, die in asiatischen Zentren behandelt wurden, haben ein relativ schlechtes Outcome. Da hat man bei diesen Therapien nur eine Erfolgsrate von 10 Prozent, wenn man sich den Endpunkt angeschaut hat, wohingegen der Endpunkt in den anderen Zentren deutlich über 60 Prozent liegt. Das hat sicherlich einen Einfluss gehabt, und ich glaube, daher kommt auch diese Überlegung, dass man gesagt hat, man führt diese Analysen ohne die asiatischen Populationen durch, weil das eigentlich nicht mehr so ist, wie wir das heutzutage empfehlen würden und wie es nicht in den KDIGO-Leitlinien empfohlen wird. Da wird ein zeitnaher Therapiestart empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Menne. – Jetzt Herr Dr. Martinka und Frau Arnold. – Herr Martinka.

Herr Dr. Martinka (Alexion): Vielen Dank. – Vielen Dank, Herr Professor Menne. Das ist das, was ich eigentlich sagen wollte. Ich wollte noch ergänzen, dass die ostasiatischen Zentren nicht in den Eculizumab-Studien waren. Deshalb ist die Vergleichbarkeit der Studie auch ohne diese ostasiatischen Zentren deutlich besser. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Martinka. – Jetzt Frau Arnold, dann Herr Professor Mühlbauer.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Es hat sich erledigt, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. – Wir reden die ganze Zeit über die Qualität der Daten, die da erhoben wurden. Ich darf noch einmal daran erinnern, dass wir viel bessere Möglichkeiten hätten, die beiden Substanzen miteinander zu vergleichen – und darum geht es hier letztendlich –, wenn man einen direkten Vergleich in einer direkten Studie gemacht hätte.

Wie gesagt, ich wiederhole, was ich vorhin gesagt habe und stelle eigentlich noch mal die Frage. Frau Emmermann hat vorhin gesagt, das war mit den Behörden abgesprochen. Ja, das ist schön, aber die Behörden haben nicht zusätzliche Nutzen, sondern die Zulassung grundsätzlich zu bewerten, und die sind mit ganz anderen Daten zufrieden als mit Datenvergleichen, wenn man vergleichende Produktdarstellungen machen möchte. Warum hat die Firma nicht einfach den viel einfacheren und logischeren und aus wissenschaftlicher Sicht naheliegendsten Weg gewählt, zum Beispiel mit einem Cross-over-Design einen direkten Vergleich mit einer direkt vergleichenden Studie anzustellen, insbesondere wenn man weiß, dass man ein Produkt hat und ein Nachfolgeprodukt entwickelt? Man hat das alles in der Hand und kann es ganz leicht machen, wie auch in anderen Indikationen gezeigt wurde. Ich verstehe das einfach nicht und deshalb meine Frage: Warum? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Mühlbauer. – Wer möchte dazu? Frau Emmermann noch mal?

Frau Emmermann (Alexion): Ja, ich glaube, ich habe es eingangs schon erwähnt: Wir haben hier die beste verfügbare Evidenz vorgelegt. Es ist sicherlich wünschenswert, direkt vergleichende Studiendaten zu haben. Das ist in diesem Fall nicht so, und dementsprechend haben wir indirekte Vergleiche durchgeführt. Man muss sagen, dass wir eine besondere Situation haben. Im Vergleich zu normalen historischen Vergleichen besteht hier eine andere Situation, weil wir direkten Zugriff auf alle Studiendaten, auch auf Patientenebene, haben. Wir haben eine hohe Vergleichbarkeit der Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien und auch der erhobenen Endpunkte in allen Studien. Wir haben auch ein minimiertes Verzerrungspotenzial. Das haben wir gestützt, indem wir das Propensity Score Matching zusätzlich zu dem deskriptiven Vergleich durchgeführt haben. Das kann man weiterhin kritisieren; das ist richtig. Aber in Bezug auf die Verfügbarkeit der Daten ist es hier ein Sonderfall, weil wir den kompletten Zugriff auf alle Daten, auch für Eculizumab, haben, und durch diesen Vergleich mit den Einschränkungen, die durch den zeitlichen Abstand entstehen, haben wir dennoch eine gute Vergleichsmöglichkeit, die wir mit allen Details vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Jetzt habe ich Herrn Professor Feldkamp, bitte schön. – Herr Feldkamp, sind Sie entstummt? – Verstehen mich die anderen noch? – Herr Feldkamp, es ist doch gar nicht so weit bis nach Schleswig-Holstein.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Können Sie mich verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es, Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Super! Ich bin übers Telefon drin, deshalb ist es ein wenig schwieriger für mich. – Ich wollte noch etwas direkt zu Herrn Mühlbauer zu dem Cross-over-Design sagen. Ich glaube, das wäre von vielen angegriffen worden. Das aHUS ist eine getriggerte Erkrankung. Das heißt, wenn wir in der Phase einen Cross over gemacht hätten, wo eigentlich das aHUS still ist, dann hätten wir auch gefordert, dass da irgendwie ein Trigger wiederkommt, um zu sehen, ob wir das aHUS damit überhaupt in den Griff bekommen haben oder im Griff halten. Das heißt also, ein Cross over wäre nicht ganz so einfach gewesen, wie man sich das vorstellt, weil es eben so eine anfallsartig getriggerte Erkrankung ist. Deshalb verstehe ich, dass man das nicht so einfach implementiert und das auch nicht gewählt hat, sondern man wollte wirklich wissen, ob Ravulizumab in der Akutphase genauso aktiv ist wie

das Eculizumab. Deshalb, denke ich, wäre ein Cross-over-Design leider hier nicht möglich gewesen. Dann hätte man warten müssen, dass alle im Cross over einen Trigger bekommen, genau wie die andere Gruppe, und das ist bei so kleinen Fallzahlen aus meiner Sicht nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Feldkamp. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Ich wollte nur sagen, dass ich Sie gut verstehen kann; das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar, alles klar. – Weitere Wortmeldungen? – Keine. – Frau Ten Thoren.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen, könnte das aber zurückstellen, falls das andere Thema noch nicht abschließend besprochen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch eine Wortmeldung von Herrn Feldkamp; dann machen wir den zuerst, danach kommt Herr Mühlbauer noch einmal, und dann machen wir die Patientenzahlen. – Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Ich hätte in der Tat noch ein neues Thema; vielleicht hören wir erst Herrn Mühlbauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der muss sich doch noch zu dem äußern, was Sie eben gesagt haben. – Bitte schön, Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das war sozusagen nur ein Vorschlag. Ich akzeptiere gerne, dass das vielleicht mit einem Cross over etwas schwieriger ist, insbesondere, weil man es nicht als kontinuierliche Erkrankung sehen kann. Nichtsdestotrotz ist für mich die Frage nicht beantwortet, warum nicht eine direkt vergleichende Entwicklungsstrategie oder Studie gewählt wurde. Frau Emmermann hat zwar schön beschrieben, wie die Daten zustande gekommen sind. Aber was war der aktive Beschluss, keine vergleichende Studie zu machen? Das ist sehr wohl möglich, auch bei kleinen – wir haben sowieso kleine Patientenzahlen –; dementsprechend dann gleich in einer wirklich homogenen Patientengruppe. Wenn Sie sagen, in Asien werden die völlig anders behandelt, kann ich alles akzeptieren, aber umso dringender ist dann eigentlich die Frage nach einer direkt vergleichenden Studie. Für mich ist nicht beantwortet, warum dieser Weg nicht gewählt wurde, insbesondere wenn man weiß, man entwickelt das eine Präparat als Nachfolgepräparat des anderen und hat sie sozusagen beide in den Händen. Das ist für mich nicht nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Ich bin mir relativ sicher, dass Frau Emmermann in ihrem Schlusswort noch einmal darauf eingehen wird. Sie kann jetzt noch einmal sagen, dass das mit den Regulatoren abgestimmt war und dass sie aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die best verfügbare Evidenz vorgelegt haben. Wir sprechen dann über vergossene Milch; denn im Moment können wir es nicht machen. Ich persönlich meine auch, man hätte es tun können, sollen, müssen, weil die HTA-Bewertung eine andere Zielrichtung als die Zulassung hat, aber es ist nicht geschehen. Ich will das damit nicht abwürgen. Aber es ist schon dreimal hin und hergegangen. – Ich gebe jetzt das Wort Herrn

Feldkamp. Dann haben wir noch mal die Möglichkeit für Herrn Mühlbauer, dann Herr Professor Haller und dann Frau Ten Thoren zu den Patientenzahlen. Jetzt bin ich mal autoritär. – Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte noch einen anderen Aspekt einbringen, und zwar das mit den acht Wochen, die Verlängerung des Dosierungsintervalls. Ich lege da vor allen Dingen nicht den Fokus auf die akuten Fälle, sondern auf die Patienten, die schon länger unter einer Komplementinhibition stehen. Das hatte ich auch in meiner Stellungnahme gemeinsam mit Herrn Heyne eingebracht. Ich glaube, das ist ein extrem wichtiger Punkt. Wir haben diese Patienten unter der Komplementinhibition so gut eingestellt, dass sie – – Das ist für diese Patienten wirklich ein Riesenproblem. Wir haben Patienten, die wieder so im Leben drin sind, wie Sie das als Mediziner nach einer so schweren Erkrankung möchten, und dann müssen die alle zwei Wochen kommen, haben immer das mit den Gefäßen, die unter diesen Gaben schlechter werden. Das ist für die richtig belästigend. Diese 8-Wochen-Gabe ist ein absoluter Durchbruch, muss ich sagen. Also, alle Patienten, die wir umgestellt haben, sind total dankbar. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt. Das ist eine ganz logische Weiterentwicklung dieser Komplementinhibition.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Feldkamp. – Jetzt noch mal Herr Mühlbauer, Herr Haller und dann Frau Ten Thoren.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Bei mir geht es ganz kurz. Noch mal die Erwiderung – Herr Hecken, Sie haben das schon wunderschön zusammengefasst –: Wir haben hier tatsächlich eine Produktnachfolge eines, sagen wir, schon in der Klinik bewährten Produktes. Umso dringender wäre ein direkter Vergleich gewesen, egal, wie man den methodisch anlegt. Wir haben alle Argumente schon gehört. Eine lange Halbwertszeit kann auch einen Nachteil bedeuten, wenn Nebenwirkungen auftreten. Wir haben Nebenwirkungssignale; ja, die sind irgendwie alle zu diskutieren, weil unterschiedlichen Studien, umso dringender und umso weniger können wir dieses Produkt zum derzeitigen Zeitpunkt wirklich einordnen, weil wir keinen echten direkten Vergleich haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Professor Haller und dann Frau Ten Thoren vom IQWiG wegen der Patientenzahlen.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Wir sind alle der Meinung, dass wir ein neues Arzneimittel vergleichen wollen, wenn möglich gerechter vergleichen wollen. Nun wurden schon viele Argumente dargestellt, aber ich glaube, man muss wirklich klarmachen, dass ein direkter Vergleich bei der Komplexität und der akuten – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe sie nicht mehr. – Jetzt geht's wieder, jetzt verstehe ich Sie wieder. Können Sie vielleicht noch mal?

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Das heißt also, diese komplexe Situation – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Haller? Herr Haller? – Ab komplexer Situation, der direkte Vergleich muss diese komplexe Situation – – Das war das Letzte. – Herr Haller? Der ist jetzt aus der Studie ausgeschlossen worden.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Direkt mit zwei Medikamenten zu vergleichen. Da gab es sehr viele Diskussionen. So wünschenswert das ist, hätte man bei der zur Verfügung ... (akustisch unverständlich) keine guten Vergleiche ... (akustisch unverständlich) hinbekommen. Das wäre in der Interpretation schwieriger gewesen als das, was wir jetzt haben, sehr viel schwieriger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. – Jetzt muss ich Sie darum bitten, das, was Sie gerade gesagt haben, noch einmal zu sagen, weil es nicht nur mir so geht, sondern allen. Wir haben Sie abgehakt, fragmentarisch satzweise gehört. Sie haben also über die Komplexität eines direkt vergleichenden Studiendesigns referiert, aber vielleicht probieren wir es noch mal, damit wir es protokollieren können; denn sonst würden nur Punkte im Protokoll stehen; das wäre zu schade. Vielleicht können alle ihr Bild, ihr Video ausmachen, dann bekommen wir Herrn Haller vielleicht vom Ton her besser. – So, Herr Haller, dann probieren wir es noch mal. – Er ist weg. Herr Haller ist weg, dann ziehen wir Frau Ten Thoren vom IQWiG vor. Vielleicht kommt Herr Haller dann wieder, wenn er sich neu eingewählt hat. – Frau Ten Thoren vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe, wie gesagt, eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar ist Ravulizumab laut Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten zugelassen, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder die Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. Das heißt, grundsätzlich sind dann alle Patientinnen und Patienten umfasst, die entweder nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden oder die mit Komplementinhibitoren behandelt wurden, unter der Annahme, dass Eculizumab die Firstline-Therapie darstellt, und somit kommen dann grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit aHUS infrage. Allerdings gibt es diese Spezifikation im Anwendungsgebiet. Das heißt, die Patientinnen und Patienten, die Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten haben, sollen nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

In Modul 3 des Dossiers findet sich keine Differenzierung nach der Therapie bzw. nach dem Ansprechen auf Eculizumab. Wir haben uns deshalb die Frage gestellt, wie groß wohl diese Patientengruppe ist. Wie groß ist die Gruppe der Patienten, die Eculizumab drei Monate lang erhalten und nicht auf eine Therapie mit Eculizumab angesprochen hat, weil diese streng genommen nicht zum Anwendungsgebiet gehört und eigentlich herausgerechnet werden müsste? Diese Frage würde ich gern den klinischen Sachverständigen und dem pU stellen, weil dieser unseres Wissens ein aHUS-Register unterhält, in dem auch Daten zur Wirksamkeit von Eculizumab erhoben worden sind. Unserer Ansicht nach könnten dazu Informationen vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Emmermann und Herr Martinka haben sich gemeldet. – Frau Emmermann, bitte.

Frau Emmermann (Alexion): Ich würde das Wort gern zuerst an Herrn Martinka übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Martinka.

Herr Dr. Martinka (Alexion): Vielen Dank – Das ist richtig. Wir haben die Daten aus dem Register. Wenn man sich die Patientenzahlen von Patienten anschaut, die innerhalb der ersten

drei Monate mit der Behandlung mit Eculizumab aufgrund von Nichtansprechen abgesetzt werden, dann sind das lediglich 2,5 Prozent der Kohorte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ten Thoren, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Ten Thoren: Ja, danke schön. Das ist eine sehr hilfreiche Antwort, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann frage ich mal: Ist Herr Haller wieder im Orbit?

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Ja, das bin ich. Es tut mir leid. Da hat sich der Computer – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht nichts, das kann passieren. – Wir haben nur am Anfang gehört, dass es aufgrund der Therapiesituation komplex wäre. Sie müssten noch einmal kurz vortragen, was Sie eben vorgetragen haben.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Es tut mir sehr leid, gerade bei – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Macht nichts! Es ist Montagmorgen; da kann so etwas passieren. Machen wir's, Herr Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Also, noch einmal wegen des direkten Vergleiches: Wie gesagt, wir brauchen das. Das wäre wirklich sehr sinnvoll. Es hat auch nichts mit der kleinen Patientenzahl zu tun. Das ist natürlich schwer, aber das müsste man trotzdem in Angriff nehmen. Was wirklich methodisch schwierig ist – und das ist uns allen bekannt –: Wenn man die Diagnose aHUS stellt, hat man in dieser akuten schwierigen Situation eine große Bandbreite. Wir haben auf der einen Seite Patienten, die ein betroffenes Organ haben, häufig die Niere, das hat sich langsam entwickelt, da kommt Bluthochdruck dazu. Da dauert die Diagnosestellung, die immer kompliziert ist, ein paar Tage. Dann haben wir andere Patienten, die kommen und Lungenbluten haben, akutes Nierenversagen, dramatische Zustände, wo wir akut behandeln; und alles dazwischen. Das bedeutet: Der direkte Vergleich der beiden würde sehr angreifbar sein, weil es sehr schwierig ist, diese komplizierten Patienten so auseinanderzuidividieren, dass man tatsächlich in beiden Gruppen vergleichbar untersuchen könnte. Das wurde, wie gesagt, schon häufig thematisiert. Das wird auch die Schwierigkeit bei neuen Therapieansätzen sein. Das ist immer so, wenn wir seltene Erkrankungen mit diesem breiten Spektrum und lebensbedrohlichen Situationen haben. Deshalb ist der jetzt gewählte Studienansatz, um das neue Medikament zu beschreiben und zu erfassen, meiner Meinung nach der einzige, der greift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. Jetzt haben wir es im Zusammenhang. Herzlichen Dank. – Weitere Wortmeldungen sehe ich nicht. Dann würde ich Frau Emmermann die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie machen das, Frau Emmermann. Ich will sie jetzt nicht überfallen. Okay. – Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich bedanke mich bei allen Anwesenden für den guten Austausch und möchte zusammenfassend feststellen, dass

Ravulizumab eine hochwirksame Therapie darstellt, die auf dem bewährten Prinzip und Mechanismus von Eculizumab aufbaut. Ravulizumab stellt eine Verbesserung des existierenden Therapiestandards zur Behandlung des atypischen Hämolytisch-Urämischen Syndroms dar. Die vorgelegte Evidenz zeigt, dass die Symptomkontrolle dieser potenziell lebensbedrohlichen, sehr seltenen Erkrankung bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil gelingt. Patienten profitieren deutlich davon, dass auf ein Behandlungsjahr betrachtet die Häufigkeit der Infusionen im Vergleich zu Soliris um 50 bzw. 75 Prozent reduziert wird. Außerdem wird das Gesundheitssystem dadurch entlastet.

Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten und bedanke mich sehr herzlich für den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Beschlussfassung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss: 11:01 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-203 Ravulizumab

Stand: Oktober 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ravulizumab

Ravulizumab zur Behandlung des Atypischen hämolytischen-urämischen Syndrom (aHUS)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht zutreffend.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	<p><i>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</i></p> <p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.</p>
Eculizumab L04AA25 Soliris® i.v. Lösung	<p>Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (siehe Abschnitt 5.1) – Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) (siehe Abschnitt 5.1) [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-203 (Ravulizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	9
Referenzen.....	11

Abkürzungsverzeichnis

aHUS	atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CFH	Complement Factor H
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit Atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.08.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 81 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 1 Quelle, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurde.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

Es liegen keine Beschlüsse vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), 2016 [1,2].

Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Ziele dieser Leitlinie sind Literatur- und Konsensusbasierte Empfehlungen zur Einteilung, Diagnostik und Therapie des hämolytisch-urämischen Syndroms im Kindesalter.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zusammengesetzt aus Ärztinnen und Ärzten, welche mit der Behandlung von Kindern- und Jugendlichen mit HUS Erfahrung haben und zwei Vertreterinnen von Patienteninteressensgruppen.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz wurden nicht dargelegt.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt, allerdings fehlen die Angaben zum Evidenzgrad
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche erfolgte in PubMed im Zeitraum Januar 2015 bis August 2016.

LoE/GoR

- Zur Graduierung der Evidenz wurde die CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford) Evidenzklassifikation in den Kernaussagen verwendet.

Evidenzstärke	Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung
hoch	"soll"	„soll nicht“ „ist nicht indiziert“	Starke Empfehlung
mäßig	"sollte"	„sollte nicht“	Empfehlung
schwach	"kann" / „ist unklar“	„kann verzichtet werden“ / „ist unklar“	Empfehlung offen

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen und umfasst nicht das gesamte Anwendungsgebiet, berücksichtigt wurden ausschließlich Kinder und Jugendliche. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch dargestellt.

Spezifische Therapie

Komplement-vermitteltes HUS

Empfehlung (Empfehlungsgrad)

Kernaussage 9: Bei Patienten mit Komplement-vermitteltem HUS soll Eculizumab als first-line Therapie verwendet werden.

Bis 2011 konnte das Komplement-vermittelte HUS nur unspezifisch durch Plasmainfusionen oder Plasmapherese behandelt werden (Noris and Remuzzi, 2009). Die Rezidivrate nach Nierentransplantation war je nach zu Grunde liegender genetischer Anomalie sehr hoch (Ariceta et al., 2009; Loirat and Fremeaux-Bacchi, 2011; Rosales et al., 2010).

Seit der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2011 beim Komplement-vermittelten HUS besteht die Möglichkeit einer spezifischen komplementinhibierenden Therapie (Kavanagh et al., 2013; Kose et al., 2010). Eculizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper gegen die Komplementkomponente C5, der die terminale Komplementaktivierung inhibiert. Die Wirksamkeit von Eculizumab beim Komplement-vermittelten HUS wurde in mehreren prospektiven Studien belegt und ist unabhängig von der zur Erkrankung führenden Komplement-Anomalie (Legendre et al., 2013; Licht et al., 2015; Loirat et al., 2015).

Eculizumab wird daher als *first-line* Therapie beim Komplement-vermittelten HUS empfohlen. Der Beginn der Therapie soll bereits bei dringendem Verdacht auf Komplement-vermitteltes HUS frühzeitig erfolgen, da eine Therapieverzögerung die Prognose verschlechtert (Kincaid et al., 2015; Legendre et al., 2013).

Kernaussage 10: Beim Nachweis von CFH-Antikörpern soll zusätzlich zur Komplementinhibition eine immunsuppressive Therapie erfolgen.

Bei Nachweis von CFH-Antikörpern soll zusätzlich zur Komplementinhibition eine immunsuppressive Therapie erfolgen. Steroide, Mycophenolat Mofetil (MMF), Cyclophosphamid und Rituximab wurden allein und in Kombination erfolgreich eingesetzt. Eine eindeutige Therapieempfehlung kann derzeit nicht gegeben werden, diese ist auch abhängig vom Schweregrad sowie dem Ausmaß der extrarenalen Beteiligung. Die immunsuppressive Therapie sollte – solange ein hoher anti-CFH-Titer vorliegt, parallel zur Eculizumabtherapie durchgeführt werden. Eine Erhaltungstherapie nach erreichter Remission ist mindestens für die Dauer eines Jahres indiziert, um den Anti-CFH Titer <1000 AU/ml zu halten. (Dragon-Durey et al., 2010; Khandelwal et al., 2015; Loirat et al., 2015; Sinha et al., 2014).

Kernaussage 11: Bei einer Therapie mit Eculizumab soll eine Impfung gegen bekapselte Bakterien sowie eine antibiotische Therapie bis 2 Wochen nach der letzten Impfung durchgeführt werden. Die Durchführung einer dauerhaften antibiotischen Therapie kann erwogen werden.

Auf Grund des Wirkmechanismus der terminalen Komplementinhibition besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit bekapselten Bakterien, insbesondere für Meningokokken. In den Zulassungsstudien für Eculizumab hatten 2/196 PNH (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)- und 3/130 HUS-Patienten, welche mit Eculizumab behandelt und zuvor geimpft wurden, eine Meningokokkeninfektion.

Daher ist eine frühestmögliche Impfung gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ B und Meningokokken (anti-A, C, W, Y und anti-B) empfohlen. Eine antibiotische Prophylaxe mit Methylpenicillin (bei Penicillinallergie: Makrolide) in therapeutischer Dosierung wird für eine Mindestdauer von 2 Wochen nach Impfung empfohlen. Über die Sinnhaftigkeit einer Fortführung der antibiotischen Prophylaxe nach erfolgreicher Immunisierung liegen bislang keine ausreichenden Daten vor. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Impfung nicht gegen alle Serotypen (z.B. bei Meningokokken) schützt. In jedem Fall muss der Patient ausführlich über das Risiko einer bakteriellen Infektion und die Notwendigkeit einer raschen Diagnostik und ggf. Therapie bei Fieber oder anderen Infektionszeichen aufgeklärt werden (Loirat et al., 2015).

Referenzen aus Leitlinien

- Ariceta, G., Besbas, N., Johnson, S., Karpman, D., Landau, D., Licht, C., Loirat, C., Pecoraro, C., Taylor, C. M., Van de Kar, N., et al. (2009). Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24, 687-696.
- Dragon-Durey, M. A., Sethi, S. K., Bagga, A., Blanc, C., Blouin, J., Ranchin, B., Andre, J. L., Takagi, N., Cheong, H. I., Hari, P., et al. (2010). Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 21, 2180-2187.
- Kavanagh, D., Goodship, T. H., and Richards, A. (2013). Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 33, 508-530.
- Khandelwal, P., Gupta, A., Sinha, A., Saini, S., Hari, P., Dragon Durey, M. A., and Bagga, A. (2015). Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 30, 451-457.
- Kincaid, J., Cataland, S., Walle, J. V., Delmas, Y., Ardissino, G., and Wang, J. (2015). Effect of early initiation of eculizumab in patients with aHUS on renal outcomes: a pooled analysis. *Crit Care Med* 43, 244.
- Kose, O., Zimmerhackl, L. B., Jungraithmayr, T., Mache, C., and Nurnberger, J. (2010). New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 36, 669-672.
- Legendre, C. M., Licht, C., Muus, P., Greenbaum, L. A., Babu, S., Bedrosian, C., Bingham, C., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., et al. (2013). Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 368, 2169-2181.
- Licht, C., Greenbaum, L. A., Muus, P., Babu, S., Bedrosian, C. L., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., Furman, R. R., Gaber, O. A., et al. (2015). Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 87, 1061-1073.

- Loirat, C., Fakhouri, F., Ariceta, G., Besbas, N., Bitzan, M., Bjerre, A., Coppo, R., Emma, F., Johnson, S., Karpman, D., et al. (2015). An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*.
- Loirat, C., and Fremeaux-Bacchi, V. (2011). Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 6, 60.
- Noris, M., and Remuzzi, G. (2009). Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361, 1676-1687.
- Rosales, A., Riedl, M., and Zimmerhackl, L. B. (2010). Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. In *Nat Rev Nephrol*, (England), pp. 504-506.
- Sinha, A., Gulati, A., Saini, S., Blanc, C., Gupta, A., Gurjar, B. S., Saini, H., Kotresh, S. T., Ali, U., Bhatia, D., et al. (2014). Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 85, 1151-1160.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2019)
am 26.08.2019**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemolytic-Uremic Syndrome] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Thrombotic Microangiopathies] this term only
3	((hemolytic OR haemolytic) AND (uremic OR uraemic) AND syndrome*):ti,ab,kw
4	((atypical OR nonenteropathic OR non-enteropathic OR nondiarrh* OR non-diarrh* OR complement*) AND HUS):ti,ab,kw
5	(aHUS):ti,ab,kw
6	(complement* AND ((thrombotic AND microangiopath*) OR TMA)):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Aug 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.08.2019

#	Suchfrage
1	hemolytic uremic syndrome[MeSH Terms]
2	"Thrombotic Microangiopathies"[Mesh:NoExp]
3	(hemolytic[Title/Abstract] OR haemolytic[Title/Abstract]) AND (uremic[Title/Abstract] OR uraemic[Title/Abstract]) AND syndrome*[Title/Abstract]
4	(atypical[Title/Abstract] OR nonenteropathic[Title/Abstract] OR non-enteropathic[Title/Abstract] OR nondiarrh*[Title/Abstract] OR non-diarrh*[Title/Abstract] OR complement*[Title/Abstract]) AND HUS[Title/Abstract]
5	aHUS[Title/Abstract]
6	(complement*[Title/Abstract]) AND ((thrombotic[Title/Abstract] AND microangiopath*[Title/Abstract]) OR tma[Title/Abstract])
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR

	textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
9	(#8) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.08.2019

#	Suchfrage
1	hemolytic uremic syndrome[MeSH Terms]
2	"Thrombotic Microangiopathies"[Mesh:NoExp]
3	(hemolytic[Title/Abstract] OR haemolytic[Title/Abstract]) AND (uremic[Title/Abstract] OR uraemic[Title/Abstract]) AND syndrome*[Title/Abstract]
4	(atypical[Title/Abstract] OR nonenteropathic[Title/Abstract] OR non-enteropathic[Title/Abstract] OR nondiarrh*[Title/Abstract] OR non-diarrh*[Title/Abstract] OR complement*[Title/Abstract]) AND HUS[Title/Abstract]
5	aHUS[Title/Abstract]
6	(complement*[Title/Abstract] AND ((thrombotic[Title/Abstract] AND microangiopath*[Title/Abstract]) OR tma[Title/Abstract])
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN).** Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter [online]. AWMF-Registernr. 166/002. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2016. [Zugriff: 26.08.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-002I_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom_2016-11_1.pdf.
2. **Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN).** Leitlinienreport Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter [online]. AWMF-Registernr. 166/002. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2016. [Zugriff: 26.08.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-002m_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom_2016-11.pdf.