



Zusammenfassende Dokumentation

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

Ravulizumab

Vom 18. März 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung.....	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme: Alexion Pharma Germany GmbH.....	33
5.2	Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	48
5.3	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	55

5.4	Stellungnahme: PD Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV), Uniklinik RWTH Aachen.....	65
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	71
5.6	Stellungnahme: Dr. med. Madlen Reschke, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum; Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie.....	75
D.	Anlagen.....	82
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	82
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	89

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. September 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ravulizumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung pädiatrischer Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ravulizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ravulizumab (Ultomiris) gemäß Fachinformation

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.03.2022):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Neben Ravulizumab ist zur Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit PNH der Wirkstoff Eculizumab zugelassen.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse zu Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen vor.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

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

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

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

Zusätzlich zur Therapie mit Eculizumab sollen unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden (z. B. Substitution von Erythrozytenkonzentraten, Folsäure, Vitamin B12 und Eisen, prophylaktische Antikoagulation, frühzeitige antibiotische Therapie bakterieller Infektionen).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ravulizumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

Studie ALXN1210-PNH-304

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

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

Studie M07-005

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

Bewertung

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auch ausweislich der jeweiligen Fachinformationen als lebenslange Behandlung empfohlen. Im Anwendungsgebiet der PNH werden vor diesem Hintergrund Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) als für die Nutzenbewertung ungeeignet angesehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Studie M07-005 gewählte, 12-wöchige Behandlungsdauer ist folglich nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304, in der die

Patientinnen und Patienten über 26 Wochen behandelt und beobachtet wurden. Der vorgelegte Vergleich der beiden Studien ist daher für die vorliegende Bewertung zu Patientengruppe a) nicht geeignet.

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

Somit ergeben sich folgende Patientengruppen:

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

und

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

Zu den Patientengruppen a) und b)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2022):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf

handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist. Die Berechnung der Kosten erfolgt auf Basis der Erhaltungsdosen.

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Am 28. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ravulizumab beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten)

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Februar 2022 (BAnz AT 04.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 21. Januar 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ravulizumab

Beschluss vom: 18. März 2022

In Kraft getreten am: 18. März 2022

BAnz AT 13.04.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. September 2021):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

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		

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

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

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

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

- a) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse
ca. 0 - 35 Patientinnen und Patienten
- b) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind
ca. 0 - 14 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2022):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	136 872,06 € - 375 947,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	144 619,84 € - 433 859,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	136 872,06 € - 375 947,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	144 619,84 € - 433 859,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €
				13,0	923,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
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 auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. 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: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten)**

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Februar 2022 (BAnz AT 04.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 21. Januar 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ravulizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. September 2021):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eculizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ 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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ 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

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

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

ca. 0 bis 35 Patientinnen und Patienten

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

ca. 0 bis 14 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2022):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für me-



dizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Ravulizumab erhöhten Risikos einer Meningokokkeninfektion.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	136 872,06 € – 375 947,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	144 619,84 € – 433 859,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	136 872,06 € – 375 947,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	144 619,84 € – 433 859,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €
				13,0	923,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
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 auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Ravulizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Januar 2022 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: Paroxysmale Hämoglobinurie, päd



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ravulizumab
- **Handelsname:** Ultomiris
- **Therapeutisches Gebiet:** Paroxysmale Hämoglobinurie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.01.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.01.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2022
- **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 2021-10-01-D-720)

Modul 1

(pdf 336,49 kB)

Modul 2

(pdf 677,11 kB)

Modul 3

(pdf 1,13 MB)

Modul 4

(pdf 2,43 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/742/>

03.01.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten)
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 1,65 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1. Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse:
 - Eculizumab
2. Pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit \geq 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind:
 - Eculizumab

Stand der Information: Oktober 2021

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 03.01.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 519,94 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.01.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.02.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 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 24.01.2022 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ravulizumab - 2021-10-01-D-720*). 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 07.02.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab \(Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, päd](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Februar 2022 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	25.01.2022
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	18.01.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	24.01.2022
PD Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizini-sche Klinik IV), Uniklinik RWTH Aachen	24.01.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.01.2022
Dr. med. Madlen Reschke, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum; Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie	04.02.2022

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						
Frau Dr. Arnold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Lewke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Kleineseudeik	Nein	Ja	ja	Nein	Nein	Nein
Frau Emmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Dr. Hüging	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Nickel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Rascher	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
PD Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizini-sche Klinik IV), Uniklinik RWTH Aachen						
Herr PD Dr. Panse	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	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	24. Januar 2022
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>Zwei Fragestellungen für die Nutzenbewertung</p> <p>In seiner Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Ravulizumab im Anwendungsgebiet paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg vom 03.01.2022 formuliert das IQWiG zwei Fragestellungen mit dem Ziel der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Die Fragestellungen entsprechen Patientinnen und Patienten mit PNH</p> <ol style="list-style-type: none">1) mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,2) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). <p>Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, da diese beiden Populationen dem Anwendungsgebiet von Ravulizumab gemäß Zulassung vom 1. September 2021 entsprechen und in zwei separaten Kohorten in der Studie ALXN1210-PNH-304 untersucht wurden (2, 3). Das empfohlene Dosierungsschema von Ravulizumab (Ultomiris®) ist jedoch unabhängig vom Behandlungsanlass identisch. Es besteht jeweils aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 4 Wochen bzw. 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Dabei basieren die zu verabreichenden Dosen auf dem Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten (2). Die Behandlung erfolgt zudem stets mit dem Ziel, eine</p>	<p>Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab ergeben sich zwei distinkte Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel. Einerseits die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, andererseits das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes, der unter einer Vortherapie mit Eculizumab erreicht wurde.</p> <p>Bezüglich dieser Therapiesituationen ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen äußerst limitiert. Im Rahmen der systematischen Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien konnte lediglich ein systematischer Review identifiziert werden, aus dem hervorgeht, dass Eculizumab allgemein für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit PNH eine Behandlungsoption darstellt.</p> <p>Gemäß den schriftlichen Äußerungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften besteht bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität die Indikation zur Therapie mit Eculizumab. Hinsichtlich der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, kann entsprechend der Äußerungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften die Therapie mit Eculizumab fortgeführt werden.</p> <p>In der Gesamtschau hält es der G-BA daher für sachgerecht sowohl für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse (Patientengruppe a)) als</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>intravaskuläre Hämolyse sowie die damit verbundenen Symptome, Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern. Somit ergibt sich aus den im Anwendungsgebiet genannten und in der Nutzenbewertung separat betrachteten Populationen kein Unterschied für die Behandlung mit Ravulizumab und die damit verbundenen therapeutischen Ziele. Aus diesem Grund betrachtete die Alexion Pharma Germany GmbH im Nutzendossier die Gesamtpopulation pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit PNH.</p>	<p>auch für diejenigen, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind (Patientengruppe b)), Eculizumab als zweckmäßigen Vergleichstherapie festzulegen.</p>
<p>Bestverfügbare Evidenz unter Berücksichtigung der außerordentlichen Seltenheit einer behandlungsbedürftigen PNH im pädiatrischen Alter</p> <p>Aufgrund der bereits in der Gesamtbevölkerung hohen Seltenheit der Erkrankung PNH und der darüber hinaus nochmals deutlich geringeren Prävalenz bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten von unterhalb 0,5 Fällen pro 100.000 Personen (4), wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab eine einarmige, offene, multizentrische Phase 3-Studie (ALXN1210-PNH-304) mit pädiatrischen PNH-Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) über die initiale Evaluationsperiode von 26 Wochen durchgeführt. Diese wurde in dem von der Alexion Pharma Germany GmbH vorgelegten Nutzendossier der ebenfalls einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 1/2-Studie M07-005 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei pädiatrischen PNH-Patientinnen und -Patienten deskriptiv gegenübergestellt.</p> <p>Ein mehrjähriger Rekrutierungszeitraum war notwendig um die insgesamt geplanten 12 Patientinnen und Patienten in die Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 einzuschließen. Für die zurückliegende, im Jahr 2011 abgeschlossene Eculizumab-Studie M07-005 wurden die 7</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 (mit der Intervention Ravulizumab) und M07-005 (mit der Intervention Eculizumab) vor und stellt die Ergebnisse dieser beiden Studien rein deskriptiv gegenüber.</p> <p><i>Studie ALXN1210-PNH-304</i></p> <p>Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 handelt es sich um eine laufende einarmige Phase III-Studie. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre mit PNH eingeschlossen, von denen vier Patientinnen und Patienten Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Für die restlichen acht Patientinnen und Patienten kann unter Berücksichtigung der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers davon ausgegangen werden, dass diese grundsätzlich Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Insbesondere da demnach jeweils</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten in einem Zeitraum von 1,25 Jahren rekrutiert (5).</p> <p>Zu der außerordentlichen Seltenheit einer PNH im pädiatrischen Alter trägt der somatisch erworbene Charakter der Erkrankung bei, der das Auftreten einer symptomatischen und somit behandlungsbedürftigen PNH mit abnehmendem Patientenalter immer unwahrscheinlicher werden lässt (6, 7). Im Umkehrschluss bedeutet dies auch, dass innerhalb der besonders seltenen Gruppe der pädiatrischen PNH-Patientinnen und Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Erkrankung erst mit fortschreitendem Alter symptomatisch und behandlungsbedürftig wird und daher, wenn überhaupt, eher ältere Kinder und Jugendliche betroffen sind. So zeigt die PNH im Allgemeinen ihre höchste Prävalenz im Alter zwischen 20 und 50 Jahren (4).</p> <p>Die Rekrutierung pädiatrischer, symptomatischer PNH-Patientinnen und -Patienten für eine statistisch zielführende, kontrollierte Studie innerhalb eines angemessenen und sinnvollen Zeitrahmens ist aus den benannten Ursachen daher zusammenfassend nicht zu erreichen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte, wurde mit der einarmigen, multizentrischen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 die in der Indikation bestmögliche Evidenz geschaffen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab zu untersuchen.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab stand lediglich die ebenfalls einarmige, offene, multizentrische Phase 1/2-Studie M07-005 mit insgesamt 7 pädiatrischen PNH-Patientinnen und -Patienten und einer Behandlungsphase von 12 Wochen zur Verfügung, welche im Jahr 2011 abgeschlossen wurde.</p>	<p>sieben der acht Patientinnen und Patienten (87,5 %) vor Studieneinschluss länger als sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt waren bzw. hinsichtlich der klinischen Stabilität zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert unterhalb des eineinhalbfachen des oberen Normbereichs aufwiesen.</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielten Ravulizumab für 26 Wochen, gefolgt von einer bis zu vierjährigen Extensionsphase. Die primäre Analyse erfolgte nach 26 Wochen Behandlung.</p> <p><i>Studie M07-005</i></p> <p>Bei der Studie M07-005 handelt es sich um eine einarmige Phase I / II-Studie. Insgesamt wurden sieben Patientinnen und Patienten ab zwei bis < 18 Jahren mit PNH eingeschlossen, die sämtlich Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Die Patientinnen und Patienten erhielten Eculizumab für 12 Wochen.</p> <p><i>Bewertung</i></p> <p>Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auch ausweislich der jeweiligen Fachinformationen als lebenslange Behandlung empfohlen. Im Anwendungsgebiet der PNH werden vor diesem Hintergrund Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) als für die Nutzenbewertung ungeeignet angesehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Studie M07-005 gewählte, 12-wöchige Behandlungsdauer ist folglich nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304, in der die Patientinnen und Patienten über 26 Wochen behandelt und beobachtet wurden. Der vorgelegte Vergleich der beiden Studien ist</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG merkt an, dass der deskriptive Vergleich beider Studien für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Da die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab in der Regel als Langzeittherapie erfolgt, würde für die vorliegenden Fragestellungen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig angesehen. Die Behandlungsdauer in der Studie M07-005 sei damit nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304 (1).</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte jedoch darauf hinweisen, dass sich diese Limitation in der Datenlage zunächst auf die Vergleichstherapie Eculizumab bezieht, die auf Basis eben jener Daten aus der dargestellten Studie M07-005 zugelassen wurde, nachdem sich zuvor bereits bei erwachsenen PNH-Patientinnen und -Patienten ein gutes langfristiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zeigte (5). Eculizumab war seit dem Jahr 2013 die einzig verfügbare, spezifische Therapieoption für pädiatrische PNH-Patientinnen und -Patienten, ehe Ravulizumab im September 2021 die Zulassung erhielt (8, 9). Trotz der abweichenden Studiendauer besteht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 dennoch eine ausreichende Vergleichbarkeit hinsichtlich ihrer generell hohen Studienqualität, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschlusskriterien und der verglichenen validen und patientenrelevanten Endpunkte.</p> <p>Durch den deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurde somit die bestverfügbare Evidenz in dem Nutzendossier aufgebracht, um die beiden Komplementinhibitoren miteinander zu vergleichen.</p>	<p>daher für die vorliegende Bewertung zu Patientengruppe a) nicht geeignet.</p> <p>Da sämtliche Patientinnen und Patienten der Studie M07-005 Patientengruppe a) zuzuordnen sind, liegen zur Bewertung von Patientengruppe b) keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a) und b) nicht belegt.</p>

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)
8, 19 (erstmal)	<p>Anmerkung:</p> <p>Wie bereits in den allgemeinen Aspekten erläutert, nimmt das IQWiG eine Unterteilung in zwei Fragestellungen vor, mit dem Ziel der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)</p> <ul style="list-style-type: none">1) mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,2) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). <p>Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 handelt es sich um eine laufende, einarmige Studie der Phase 3 mit insgesamt 12 pädiatrischen PNH-Patientinnen und Patienten. Davon sind 4 Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 zuzuordnen. Die restlichen 8 Patientinnen und Patienten sind mit Eculizumab vorbehandelt.</p> <p>Das IQWiG vermerkt, dass unklar sei, ob diese Patientinnen und Patienten tatsächlich stabil waren und Eculizumab für ≥ 6 Monate</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhielten und somit der Fragestellung 2 zugeordnet werden können (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist den Studiendokumenten zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 zu Studienbeginn stabil und für mindestens 6 Monate mit Eculizumab vorbehandelt waren und somit der vom IQWiG formulierten Fragestellung 2 entsprechen:</p> <p>Dabei waren 7 von 8 Patientinnen und Patienten vor Einschluss in die Studie länger als 6 Monate (1 bis 3,5 Jahre) mit Eculizumab vorbehandelt. Lediglich eine Patientin wurde über einen Zeitraum von etwa 3 Monaten mit Eculizumab vorbehandelt (10). Damit entsprechen mehr als 80 % (87,5 %) der Patientinnen und Patienten der Maßgabe nach Fragestellung 2 in Bezug auf die Vorbehandlungsdauer mit Eculizumab.</p> <p>Die klinische Stabilität zu Beginn der Studie wurde anhand eines LDH-Wertes unterhalb von 1,5-fach der oberen Normgrenze bestimmt, welche ein anerkanntes Kriterium für die anhaltende Reduktion einer hämolytischen Aktivität einer Patientin bzw. eines Patienten ist (11-13). Der LDH-Wert wurde von einem Zentrallabor bestimmt.</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>In der Kohorte 2 trat lediglich zu einem Zeitpunkt eine geringfügige Unregelmäßigkeit bei einem Patienten in diesem Laborparameter auf. Die klinische Stabilität der 8 PNH-Patientinnen und Patienten in der Kohorte 2 lässt sich zudem daran belegen, dass sie zum Studieneinschluss weder symptomatische Anzeichen einer hohen Krankheitsaktivität aufwiesen, noch innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn eine Bluttransfusion erhalten hatten (3, 14). Dabei sind Bluttransfusionen bei einer PNH eine notwendige supportive Maßnahme bei einer Hämolyse.</p> <p>Anhand dieser Erläuterungen legt die Alexion Pharma Germany GmbH dar, dass die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 der vom IQWiG formulierten Fragestellung 2 entspricht.</p>	
8, 24	<p>Anmerkung: Das IQWiG benennt die einarmige, offene, multizentrische Phase 1/2-Studie M07-005 als noch laufend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH merkt an, dass die benannte Studie bereits im Jahr 2011 abgeschlossen wurde (15).</p>	Die Anmerkung wird 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, 30	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hält fest, dass „[...] der pU den therapeutischen Bedarf in der Reduktion der Infusionsfrequenz und der dadurch verbesserten Vereinbarkeit der Behandlung mit alltäglichen Aktivitäten der behandelten Patientinnen und Patienten begründet sieht“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte ergänzen, dass durch die geringere Infusionsfrequenz neben den genannten Punkten auch das Gesamtrisiko für mit Infusionen assoziierte Komplikationen reduziert wird. Zur Infusion benötigte Katheter können das Risiko für Embolien, Thrombosen sowie Phlebitiden erhöhen. Gleichzeitig ist bekannt, dass Infusionen im Allgemeinen mit Komplikationen wie z.B. Blutdrucksteigerung bzw. gesteigerter Belastung des Herzens, bedingt durch eine vergrößerte Flüssigkeitsmenge im Körper nach Infusion, assoziiert sind (16, 17). Insgesamt führt die Reduktion der Infusionsfrequenz zu einer verringerten Behandlungsbelastung der Patientinnen und Patienten.</p>	
14, 19 (erstmal)	Anmerkung:	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15, 8 (erstmal)	<p>Im Zuge des Vorgehens zur Bestimmung der Anzahl der PNH-Patientinnen und -Patienten in der GKV-Zielpopulation wird der Anteil der Betroffenen mit hoher Krankheitsaktivität bestimmt. Die entsprechenden Daten basieren auf einer Analyse pädiatrischer Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers (Stand April 2021). Zur Ermittlung dieses Anteils vermerkt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung, dass Unklarheit bestünde, weshalb beim Anteilwert für die hohe Krankheitsaktivität 5 der 15 Patientinnen und Patienten, die mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden, ausgeschlossen wurden. Ferner berechnet das IQWiG den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität als 18 von 19 Patientinnen und Patienten (95 %) gegenüber der Gesamtanzahl an betrachteten Patientinnen und Patienten mit PNH im Register. Dabei werden 13 Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 und 5 Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 zugeordnet (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Baseline wurde eine hohe Krankheitsaktivität (engl. high disease activity, HDA) der Patientinnen und Patienten anhand der entsprechenden klinischen Definition unabhängig von dem Behandlungsstatus ermittelt. Die Baseline war dabei entweder als der Zeitpunkt des Therapiebeginns definiert für Patientinnen und</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zu den Patientenzahlen getrennt nach den Patientengruppen a) und b) vor. Dem Beschluss werden daher bezüglich der Obergrenzen die diesbezüglichen Berechnungen des IQWiG aus der Dossierbewertung zugrunde gelegt. Die Untergrenzen entsprechen jeweils der Angabe des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier.</p> <p>Hinsichtlich der Untergrenzen wird davon ausgegangen, dass es sich um eine Unterschätzung handelt, da mehreren Quellen zufolge die Patientenzahl in der Untergrenze höher liegt. So hatte beispielsweise der pharmazeutische Unternehmer im Verfahren zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit PNH den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PNH, die bei Krankheitsbeginn unter 18 Jahre alt sind, mit 6,3 % beziffert.</p> <p>Auch die Obergrenzen sind mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere da bei der Ermittlung der jeweiligen Anteilswerte, die der Berechnung der Obergrenzen zugrunde liegen, unklar bleibt, ob es sich bei den Patientinnen und Patienten, die mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden, jedoch zu Behandlungsbeginn nicht die Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität erfüllten, tatsächlich um diejenigen handelt, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Patienten, welche jemals mit Eculizumab behandelt wurden (n = 15 mit verfügbaren Daten) oder als der Zeitpunkt der Aufnahmen in das Register für Patientinnen und Patienten, welche nie mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren (n = 4 mit verfügbaren Daten). Es bestand bei 10 von 15 Betroffenen, die jemals mit Eculizumab vorbehandelt wurden und bei 3 von 4 Betroffenen, die niemals mit einem Komplementinhibitor therapiert worden waren, eine hohe Krankheitsaktivität zur Baseline. Laut entsprechender Analyse des internationalen PNH-Registers erfüllten somit 13 der 19 pädiatrischen Patientinnen und Patienten (68 %) die Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität (18).</p> <p><i>Tabelle 1: Hohe Krankheitsaktivität zur Baseline im PNH-Register M07-001 (18).</i></p> <table border="1" data-bbox="291 1018 1182 1315"> <thead> <tr> <th></th> <th>Jemals mit Eculizumab behandelt</th> <th>Niemals mit einem Komplementinhibitor behandelt</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit vollständigen Daten</td> <td>15</td> <td>4</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Keine HDA zur Baseline</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>		Jemals mit Eculizumab behandelt	Niemals mit einem Komplementinhibitor behandelt	Total	Patienten mit vollständigen Daten	15	4	19	Keine HDA zur Baseline	5	1	6	
	Jemals mit Eculizumab behandelt	Niemals mit einem Komplementinhibitor behandelt	Total											
Patienten mit vollständigen Daten	15	4	19											
Keine HDA zur Baseline	5	1	6											

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 beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HDA zur Baseline	10	3	13
	<p>Zudem wurden 5 Patientinnen und Patienten mindestens einmal mit Eculizumab behandelt, erfüllten vor Behandlungsbeginn jedoch nicht die Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität. Somit wurden diese Patientinnen und Patienten von der Alexion Pharma Germany GmbH nicht mit in den Anteil der Betroffenen einer hohen Krankheitsaktivität eingeschlossen.</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH hält das Vorgehen des IQWiG jedoch unter der Voraussetzung für theoretisch nachvollziehbar, dass hier der Anteil der Betroffenen mit einer behandlungsbedürftigen Erkrankung festgestellt würde. Somit wären nicht nur Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, sondern auch Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Eculizumab-Behandlung zu betrachten, da diese prinzipiell auf Basis der vorhandenen Daten für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage kommen könnten.</p> <p>Allerdings widerspricht die Alexion Pharma Germany GmbH der Annahme des IQWiG, dass diese 5 Patientinnen und Patienten, welche zur Baseline keine hohe Krankheitsaktivität zeigten, aber mindestens einmal mit Eculizumab vorbehandelt wurden, der</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)
	Fragestellung 2 entsprechen. Wie zuvor beschrieben, beinhaltet diese Fragestellung Betroffene, welche klinisch stabil sind und für mindestens 6 Monate mit Eculizumab vorbehandelt wurden. Diese Kriterien können anhand der Registerdaten nicht nachvollzogen werden. Eine Übertragbarkeit dieser 5 Patientinnen und Patienten auf die Fragestellung 2 ist somit nicht gegeben.	
16, 19 (erstmal)	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG macht folgende Anmerkung: <i>„Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich eine höhere Obergrenze – basierend auf 6,5 Behandlungen zu je 3600 mg – als vom pU angegeben. [...] Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkomma-stelle gerundet, so ergeben sich sowohl eine höhere Untergrenze als auch eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben.“</i></p> <p>Vorgeschlagenen Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH weist darauf hin, dass die Angaben im Dossier zum jährlichen Verbrauch von Ravulizumab und Eculizumab auf den Angaben im G-BA Beschluss und den Tragenden Gründen von Ravulizumab zur Behandlung der PNH bei erwachsenen Patientinnen und Patienten beruhen (19, 20).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr.1264, Ravulizumab (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand 21.12.2021.
2. European Medicines Agency, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
3. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ravulizumab (Ultomiris®), Modul 4 A Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie in pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre). 2021.
4. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. Clin Epidemiol. 2020;12:497-508.
5. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(9):1544-50.
6. van den Heuvel-Eibrink MM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children. Paediatr Drugs. 2007;9(1):11-6.
7. Luzzatto L, Bessler M, Rotoli B. Somatic mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a blessing in disguise? Cell. 1997;88(1):1-4.
8. European Medicines Agency. Soliris - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2021.
9. European Medicines Agency. Ultomiris - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2021.
10. Alexion Pharmaceuticals I. ALXN1210-PNH-304 Clinical Study Report, patient narratives. 2020.
11. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2020.
12. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
13. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-9.
14. Alexion Pharmaceuticals I. ALXN1210-PNH-304 Clinical Study Report, tables & figures 2020.
15. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-005: An open-label multi-center study of Eculizumab in children and adolescents with a diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical Study Report. 2012.
16. Royal College of Nursing. Standards for Infusion Therapy, 4. Edition. 2016.
17. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(9):Cd010367.
18. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 2: High Disease Activity at Baseline, by Eculizumab Treatment Status, Germany - patients age <18 years at PNH disease start 12APR2021. 2021.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.

5.2 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	18.Januar 2022
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Ravulizumab (Ultomiris®; im Folgenden Ravulizumab) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 03.01.2022 veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität oder die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.</p> <p>Seit dem 13.12.2021 ist neben Ravulizumab und Eculizumab mit Pegcetacoplan nun noch ein weiterer Wirkstoff für die Behandlung der PNH in Europa zugelassen (2). Bei Pegcetacoplan handelt es sich um einen C3-Inhibitor im Komplementsystem, der proximal der C5-Inhibition ansetzt, und hierdurch intra- als auch extravasale Hämolysen hemmt (3). Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) als Zulassungsinhaber von Pegcetacoplan beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Ravulizumab, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der PNH von allgemeiner Bedeutung sind.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu dieser Nutzenbewertung möchte Sobi zu der Kommentierung des IQWiGs zur Patientenpopulation sowie zur Ableitung der Größe der Zielpopulation, Stellung nehmen.	

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)
Seite 11, Zeile 7 bis 12 Seite 12, Zeile 1 bis 3	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Seite 11, Zeile 8 bis 12: „Der pU gibt eine Anzahl von 0 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland als Untergrenze an. Bei der dazu zitierten Quelle [8] handelt es sich laut pU um eine Auswertung zu einem im Jahr 2004 initiierten multinationalen PNH-Register, in dem 0 der jemals in Deutschland eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Juli 2021) < 18 Jahre alt gewesen seien.“</p> <p>Seite 12, Zeile 1 bis 3: „Für die Ermittlung der Anzahl der Einwohner in Deutschland im Alter von < 20 Jahren zieht der pU eine Quelle vom Statistischen Bundesamt [9] heran.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, bei der keine verlässlichen epidemiologischen Daten für Deutschland vorliegen und die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz generell als schwierig anzusehen ist (4). Dies gilt insbesondere, wenn eine</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zu den Patientenzahlen getrennt nach den Patientengruppen a) und b) vor. Dem Beschluss werden daher bezüglich der Obergrenzen die diesbezüglichen Berechnungen des IQWiG aus der Dossierbewertung zugrunde gelegt. Die Untergrenzen entsprechen jeweils der Angabe des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier.</p> <p>Hinsichtlich der Untergrenzen wird davon ausgegangen, dass es sich um eine Unterschätzung handelt, da mehreren Quellen zufolge die Patientenzahl in der Untergrenze höher liegt. So hatte beispielsweise der pharmazeutische Unternehmer im Verfahren zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit PNH den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PNH, die bei Krankheitsbeginn unter 18 Jahre alt sind, mit 6,3 % beziffert.</p> <p>Auch die Obergrenzen sind mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere da bei der Ermittlung der jeweiligen Anteilswerte, die der Berechnung der Obergrenzen zugrunde liegen, unklar bleibt, ob es sich bei den Patientinnen und Patienten, die mindestens einmal mit Eculizumab behandelt wurden, jedoch zu Behandlungsbeginn nicht die Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität erfüllten,</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prävalenz und Inzidenz für pädiatrische Patienten ermittelt soll, da dies die bereits kleine Zielpopulation noch weiter einschränkt. Ein wichtiges Hilfsmittel zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz bei seltenen Erkrankungen sind Register (5), wie auch vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ausgeführt und für die Bestimmung der Zielpopulation herangezogen. Ein weiteres wichtiges Hilfsmittel, mit dem die Inzidenz und Prävalenz für die PNH geschätzt werden kann, insbesondere auch für pädiatrische Patienten, und welches im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte, sind retrospektive Krankenkassendatenanalysen von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zum einen ermöglicht eine solche Analyse Deutschland-spezifische Daten zu erheben, sodass eine sehr gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Zum anderen bietet diese Form der Analyse auch eine sehr hohe Stichprobe von bis zu 6 Mio. Versicherten, longitudinale Daten über mehrere Jahre und weist hierdurch eine sehr hohe externe Validität auf (6, 7). Ein weiterer Vorteil dieses Ansatzes bestünde darin, dass die Altersgrenze bei den Berechnungen direkt bei 18 Jahren angesetzt werden könnte, und somit nicht über die vom Destatis ermittelten Anteil der Bevölkerung jünger als 20 Jahre angenähert werden müsste. Hierdurch kann die Zielpopulation des Anwendungsgebiets methodisch schärfer abgebildet werden und dieser Ansatz trägt</p>	<p>tatsächlich um diejenigen handelt, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden.</p>

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)
	<p>somit zu einer Reduzierung der Unsicherheiten bei epidemiologischen Schätzungen bei. Sobi empfiehlt daher, dass für die Ermittlung der Zielpopulation im Rahmen der Nutzenbewertung, insbesondere bei seltenen Erkrankungen wie der PNH, häufiger auch retrospektive Krankenkassendatenanalysen von Abrechnungsdaten der GKV herangezogen werden sollten.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1264. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A21-125. Version 1.0. Stand 21.12.2021. 2021.
- 2. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 13.12.2021 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "ASPAVELI - pegcetacoplan", an orphan medicinal product for human use. 2021.
- 3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) - Aspaveli. International non-proprietary name: pegcetacoplan. Procedure No. EMEA/H/C005553/0000. 2021.
- 4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2019.
- 5. Boulanger V, Schlemmer M, Rossov S, Seebald A, Gavin P. Establishing Patient Registries for Rare Diseases: Rationale and Challenges. *Pharmaceut Med.* 2020;34(3):185-90.
- 6. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2016;25(1):106-9.
- 7. Kreis K, Neubauer S, Klorä M, Lange A, Zeidler J. Status and perspectives of claims data analyses in Germany-A systematic review. *Health Policy.* 2016;120(2):213-26.

5.3 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	24. Januar 2022
Stellungnahme zu	Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten), Nr. 1264, A21-125, Version 1.0, Stand: 21.12.2021
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><u>Einleitung</u></p> <p>Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG2/4K-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiierende Untereinheit des terminalen Komplementkomplexes C5b-9) hemmt und die Bildung des C5b-9 verhindert (1).</p> <p>Ravulizumab war bisher zugelassen zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischen hämolytisch-urämischen Syndrom und zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) (1).</p> <p>Ravulizumab ist seit 1. September 2021 auch zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit einer PNH zugelassen (1). Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.</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)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 6	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1211 1326"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 456 743">Fragestellung</th> <th data-bbox="456 676 945 743">Indikation</th> <th data-bbox="945 676 1211 743">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 743 1211 778">pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 778 456 890">1</td> <td data-bbox="456 778 945 890">mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität^b</td> <td data-bbox="945 778 1211 890">Eculizumab^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 890 456 1018">2</td> <td data-bbox="456 890 945 1018">die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden^b</td> <td data-bbox="945 890 1211 1018">Eculizumab^c</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1018 1211 1326"> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist. c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden. PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie </p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH			1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität ^b	Eculizumab ^c	2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden ^b	Eculizumab ^c	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a												
pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH														
1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität ^b	Eculizumab ^c												
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden ^b	Eculizumab ^c												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die vom G-BA getroffene Festlegung von Eculizumab als ZVT ist für beide Fragestellungen adäquat.</p> <p>Auch der Auftrennung der Indikationen ist zuzustimmen. Ravulizumab und Eculizumab werden in der Onkopedia-Leitlinie PNH (2) als medikamentöse Therapieoptionen genannt, sofern keine potenziell kurativen Therapien (z. B. bei aplastischen Anämien eine allogene Stammzelltransplantation) indiziert und/oder möglich sind. Ein ähnliches Vorgehen ist einem Konsensus-Statement aus Brasilien zu entnehmen (3).</p> <p>Der pegylierte C3-Komplementinhibitor Pegcetacoplan (4) ist bei erwachsenen Patienten mit PNH und unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab nach drei Monaten möglicherweise einer weiteren Therapie mit Eculizumab überlegen (5). Pegcetacoplan ist jedoch bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen und bei Erwachsenen nur bei unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab und kommt somit als ZVT nicht infrage.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT. Er betrachtet die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patienten, die nach mindestens sechsmonatiger Behandlung mit Eculizumab klinisch stabil sind, zwar in zwei Kohorten getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in zwei Fragestellungen vor.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten separat für die beiden Fragestellungen 1 und 2 vorgenommen. Die</p>	<p>Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab ergeben sich zwei distinkte Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel. Einerseits die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, andererseits das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes, der unter einer Vortherapie mit Eculizumab erreicht wurde.</p> <p>Bezüglich dieser Therapiesituationen ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen äußerst limitiert. Im Rahmen der systematischen Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien konnte lediglich ein systematischer Review identifiziert werden, aus dem hervorgeht, dass Eculizumab allgemein für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit PNH eine Behandlungsoption darstellt.</p> <p>Gemäß den schriftlichen Äußerungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften besteht bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität die Indikation zur Therapie mit Eculizumab. Hinsichtlich der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, kann entsprechend der Äußerungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften die Therapie mit Eculizumab fortgeführt werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet sollte 24 Wochen betragen. Die AkdÄ stimmt zu, dass bei chronischer Therapie bzw. potenziell lebenslanger Therapie die Studiendauer mindestens 24 Wochen betragen sollte.</p>	<p>In der Gesamtschau hält es der G-BA daher für sachgerecht sowohl für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse (Patientengruppe a)) als auch für diejenigen, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind (Patientengruppe b)), Eculizumab als zweckmäßigen Vergleichstherapie festzulegen.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7-8</p>	<p><u>Eingereichte Studien</u></p> <p>Mangels direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT) legt der pU für die Nutzenbewertung die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab (6) und M07-005 mit Eculizumab (7) als Intervention vor und führt auf deren Basis einen rein deskriptiven Vergleich durch.</p> <p>Die Studie ALXN1210-PNH-304 über 26 Wochen umfasst zwölf Patienten (vier bez. Fragestellung 1 und acht bez. Fragestellung 2).</p> <p>Die Studie M07-005 über zwölf Wochen umfasst sieben Patienten (alle Patienten bez. Fragestellung 1).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Unterteilung zwischen pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH</p> <p>1. mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität und</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 (mit der Intervention Ravulizumab) und M07-005 (mit der Intervention Eculizumab) vor und stellt die Ergebnisse dieser beiden Studien rein deskriptiv gegenüber.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. klinisch stabilen, die mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden, ist adäquat.</p> <p>Die äußerst geringen Fallzahlen und die unterschiedlichen Studienbedingungen erlauben aber keinen validen Vergleich der beiden Wirkstoffe in der Indikation PNH.</p> <p>Wegen der geringen Größe der Studienpopulationen war auch ein indirekter Vergleich nicht möglich.</p> <p>Somit sind die vom pU vorgelegten Daten als Grundlage für eine vergleichende Nutzenbewertung unzureichend.</p>	<p><i>Studie ALXN1210-PNH-304</i></p> <p>Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 handelt es sich um eine laufende einarmige Phase III-Studie. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre mit PNH eingeschlossen, von denen vier Patientinnen und Patienten Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Für die restlichen acht Patientinnen und Patienten kann unter Berücksichtigung der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers davon ausgegangen werden, dass diese grundsätzlich Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Insbesondere da demnach jeweils sieben der acht Patientinnen und Patienten (87,5 %) vor Studieneinschluss länger als sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt waren bzw. hinsichtlich der klinischen Stabilität zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert unterhalb des eineinhalbfachen des oberen Normbereichs aufwiesen.</p>
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Nutzen</p> <p>Der pU führt im Sinne eines deskriptiven Vergleichs Daten auf zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (als schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)) • hämolytischen Aktivität (Veränderung des LDH zu Baseline und Patientenanteil mit LDH-Normalisierung) • Durchbruchhämolysen • Transfusionsvermeidung (nötige Erythrozytenkonzentrate und Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung) • Hämoglobin-Stabilisierung (Hämoglobin-Spiegel relativ zur Baseline und Patientenanteil mit stabilem Hämoglobin) • Fatigue (Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert vs. Baseline und Anteil mit klinisch relevanter Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert) 	<p>Alle Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielten Ravulizumab für 26 Wochen, gefolgt von einer bis zu vierjährigen Extensionsphase. Die primäre Analyse erfolgte nach 26 Wochen Behandlung.</p> <p><i>Studie M07-005</i></p> <p>Bei der Studie M07-005 handelt es sich um eine einarmige Phase I / II-Studie. Insgesamt wurden sieben Patientinnen und Patienten ab zwei bis < 18 Jahren mit PNH eingeschlossen, die sämtlich Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Die Patientinnen und Patienten erhielten Eculizumab für 12 Wochen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deskriptive Ergebnisse sind u. a. den Tabellen 4-3 des Modul 4A (S. 21/334 ff.), 4-4 (S. 25/334), 4-5 (S. 26/334 ff.), 4-6 (S. 30/334) und 4-7 (S. 32/334 ff.) zu entnehmen.</p> <p>Zu der Fragestellung 2 liegen keine Daten für Eculizumab vor, zu der Fragestellung 1 liegen nicht zu allen Endpunkten Daten für Eculizumab vor.</p> <p>Insgesamt bieten die Ergebnisse zu keinem Endpunkt belastbare Daten für eine Nutzenbewertung.</p> <p>Schaden</p> <p>Der pU gibt im Sinne eines deskriptiven Vergleichs Daten an zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und SUE, inklusive der Inzidenz schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE) • Immunogenität von gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichteten Antikörpern <p>Deskriptive Ergebnisse sind z. B. den Tabellen 4-8 und 4-80 des Modul 4A (S. 35/334 ff. bzw. S. 248/334 ff.) zu entnehmen.</p> <p>Der pU sieht bei den UE einen numerischen Vorteil für einzelne Endpunkte, da bei längerer Dauer (26 Wochen) gegenüber der ZVT (12 Wochen) teils weniger, zumindest aber nicht mehr UE und SUE beobachtet wurden: z. B. für UE insgesamt (beide Fragen auf Basis von 12 vs. 7 Patienten) 83,3 % vs. 100 % und für SUE 25,0 % vs. 28,6 %.</p> <p>Insgesamt bieten aber auch diese Ergebnisse keine belastbaren Daten für die Nutzenbewertung.</p>	<p>Bewertung</p> <p>Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auch ausweislich der jeweiligen Fachinformationen als lebenslange Behandlung empfohlen. Im Anwendungsgebiet der PNH werden vor diesem Hintergrund Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) als für die Nutzenbewertung ungeeignet angesehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Studie M07-005 gewählte, 12-wöchige Behandlungsdauer ist folglich nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304, in der die Patientinnen und Patienten über 26 Wochen behandelt und beobachtet wurden. Der vorgelegte Vergleich der beiden Studien ist daher für die vorliegende Bewertung zu Patientengruppe a) nicht geeignet.</p> <p>Da sämtliche Patientinnen und Patienten der Studie M07-005 Patientengruppe a) zuzuordnen sind, liegen zur Bewertung von Patientengruppe b) keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a) und b) 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)
IQWiG Dossier- bewertung S. 9	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeiten des Zusatznutzens</u></p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Insgesamt ist dem IQWiG zuzustimmen, dass ein Zusatznutzen für Ravulizumab in keiner der beiden Fragestellungen gegenüber der ZVT Eculizumab belegt ist. Auch eine Äquivalenz bezüglich des Nutzens und der Sicherheit zwischen Ravulizumab und Eculizumab ist nicht belegt bzw. kann aufgrund der vorgelegten Daten nicht belegt werden. Wegen der unterschiedlichen Halbwertszeiten (Eculizumab $11,3 \pm 3,4$ Tage, Ravulizumab $49,7 \pm 8,9$ Tage) benötigen Kinder und Jugendliche bei der Behandlung mit Eculizumab in der Regel 26 Infusionen pro Jahr; bei Ravulizumab sind es dagegen nur sechs Infusionen pro Jahr bzw. 13 Infusionen für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg. Die Reduktion der notwendigen Infusionsfrequenz könnte ein Vorteil der Therapie mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab sein; Daten zu einem Einfluss auf die Lebensqualität oder die Therapieadhärenz wurden allerdings nicht vorgelegt. Aus allgemeinen pharmakologischen Erwägungen kann eine lange Halbwertszeit auch von Nachteil sein: Wenn ein Wirkstoff wegen einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung oder einer infektiösen Komplikation abgesetzt werden muss, führt das bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit nur zu einem sehr verzögerten Abklingen der Blutkonzentrationen.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ sieht für Ravulizumab in dem Anwendungsgebiet PNH für pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg</p> <ul style="list-style-type: none">• mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (Fragestellung 1)• die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden (Fragestellung 2) <p>jeweils gegenüber der ZVT Eculizumab einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1. Alexion Europe SAS: Fachinformation "Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Ultomiris 1100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2021.
- 2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 12. Januar 2022). Stand: November 2019.
- 3. Cancado RD, Araujo ADS, Sandes AF et al.: Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hematol Transfus Cell Ther 2021; 43: 341-348.
- 4. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ): Fachinformation "Aspaveli 1080 mg Infusionslösung". Stand: Dezember 2021.
- 5. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al.: Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2021; 384: 1028-1037.
- 6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406507> (A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)). Letzter Zugriff: 12. Januar 2022.
- 7. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM et al.: Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1544-1550.

5.4 Stellungnahme: PD Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV), Uniklinik RWTH Aachen

Datum	23. Januar 2022
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	<i>PD Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV), Uniklinik RWTH Aachen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seltenheit der Erkrankung</p> <p>Aufgrund der ausgesprochenen Seltenheit der Erkrankung und der rein pädiatrischen Indikation können aus meiner Sicht im vorliegenden Fall die üblichen Kriterien für vergleichende Studien nicht angewendet werden.</p> <p>Mit dem Schwerpunkt Knochenmarkversagenerkrankungen ("bone marrow failure syndromes, BMFS") betreuen wir an der Uniklinik RWTH Aachen regelmäßig knapp 20 Patienten mit hämolytischer PNH aus der näheren Umgebung von bis zu 200 km selbst und sehen darüber hinaus jährlich etwa weitere 20 Patienten, die heimatnah durch lokale niedergelassene oder in anderen Kliniken tätige hämatologische Kollegen betreut werden und sich zur Beratung/Anpassung ihrer Therapiekonzepte vorstellen. Dabei handelt es sich ausschließlich um erwachsene Patienten.</p> <p>Zudem sehen wir darüber hinaus jährlich etwa 30 Patienten mit PNH und/oder PNH/AA (neben weiteren 30-40 Patienten mit primärerer AA) zur Einholung einer Zweit-/Drittmeinung und beraten Patienten und Angehörige im Rahmen von Patientenseminaren oder Veranstaltungen vermittelt über die Stiftung Lichterzellen.</p> <p>Dabei zeigt sich aus unserer Sicht deutlich, dass die hämolytische PNH sich typischerweise erst im Jugend- bzw. jungen Erwachsenenalter manifestiert und der Anteil symptomatischer, behandlungsbedürftiger pädiatrischer Patienten äußerst gering ist.</p> <p>Es ist daher klinisch klar nachvollziehbar, dass die Firma Alexion zur Zulassung von Ravulizumab eine lediglich einarmige Studie mit wenigen</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten eingereicht hat, um den Mehrwert der Therapie mit Ravulizumab (der bereits für die Erwachsenen in zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde) darzulegen.</p> <p>Vorteile von Ravulizumab gegenüber Eculizumab</p> <p>Seit der Zulassung von Eculizumab hat sich die Therapie der PNH Patienten drastisch verbessert. Bei symptomatischen Patienten mit hämolytischer PNH besteht die klare Indikation zur Therapie mit einem Komplementinhibitor (bisher als einzige medikamentöse Therapie für Kinder verfügbar: Eculizumab). Wird die Therapie mit einem Komplementinhibitor begonnen, zeigt sich grundsätzlich eine hinsichtlich der Endpunkte LDH-Abfall, Hämolyseverhinderung, Transfusionsnotwendigkeit, Fatigue, Dystonie der glatten Muskulatur und insbesondere Thromboseneigung wirksame und damit krankheitsmodifizierende Therapie durch den Einsatz von Eculizumab (1-8) und – wie bereits für erwachsene PNH-Patienten gezeigt – auch durch den Einsatz von Ravulizumab.</p> <p>Mit Ravulizumab gibt es einen klaren klinischen Benefit, der durch die längeren therapiefreien Intervalle gegeben ist. Dieser Aspekt ist insbesondere für pädiatrische Patienten und deren Angehörige von großer Bedeutung. Die Patienten erhalten ein nachweislich für längere Zeit adäquat wirksames Medikament, das nicht nur länger und verlässlicher wirkt, sondern auch dazu beiträgt, dass die Patienten sich deutlich weniger oft ärztlich vorstellen müssen, sozial/beruflich/alltäglich durch die längeren therapiefreien Intervalle deutlich weniger eingeschränkt und in vielen Fällen auch mit</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 (mit der Intervention Ravulizumab) und M07-005 (mit der Intervention Eculizumab) vor und stellt die Ergebnisse dieser beiden Studien rein deskriptiv gegenüber.</p> <p><i>Studie ALXN1210-PNH-304</i></p> <p>Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 handelt es sich um eine laufende einarmige Phase III-Studie. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre mit PNH eingeschlossen, von denen vier Patientinnen und Patienten Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Für die restlichen acht Patientinnen und Patienten kann unter Berücksichtigung der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers davon ausgegangen werden, dass diese grundsätzlich Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Insbesondere da demnach jeweils sieben der acht Patientinnen und Patienten (87,5 %) vor Studieneinschluss länger als sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt waren bzw. hinsichtlich der klinischen Stabilität zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert unterhalb des eineinhalbfachen des oberen Normbereichs aufwiesen.</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielten Ravulizumab für 26 Wochen, gefolgt von einer bis zu vierjährigen Extensionsphase. Die primäre Analyse erfolgte nach 26 Wochen Behandlung.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zahlreichen (Sekundär-) Komplikationen vergesellschaftete Transfusionen vermeiden können. Patienten sind deutlich freier in ihrer beruflichen und Freizeitgestaltung, können Urlaube besser planen, weitere Unterstützungen wie Rehabilitationsmaßnahmen durchführen und sind durch die nur noch sieben Mal pro Jahr notwendigen Infusionen psycho-sozial eindeutig besser „funktionsfähig“.</p> <p>Bereits bei den erwachsenen Patienten konnte gezeigt werden, dass ein Zusatznutzen durch die Behandlung mit Ravulizumab für Patienten mit hämolytischer PNH <u>bei gleicher Wirksamkeit</u> (es zeigte sich in den Nicht-Unterlegenheits-Studien eine Tendenz zu einer <u>verbesserten Wirksamkeit</u>) auf jeden Fall gegeben ist. Die Frage der Sterblichkeit stellt sich aufgrund der Erkrankung und der bereits vorhandenen wirksamen Komplementinhibitorischen Therapie (die ja am pathophysiologisch korrekten Wirkpunkt ansetzt) nicht, vielmehr entsteht der Zusatznutzen durch eine „Befreiung“ von Patient und Behandlern aus einem starren Vorstellungs-/Therapieschema, das bisher weder die Durchführung notwendiger Rehabilitationsmaßnahmen noch längere Erholungsurlaube oder schulische/berufliche Flexibilität i.S. von Reisen oder Auslandsaufenthalten gestattet hat. Eine deutliche Änderung der Symptomatologie ist durch die Gleichheit des Wirkungsprinzips aus meiner Sicht überhaupt nicht zu erwarten, diesbezügliche mögliche Verbesserungen werden sich möglicher Weise erst im Laufe deutlich längerer Therapieverläufe mit Ravulizumab zeigen, wenn Patienten, die bisher in zweiwöchentlichen Abständen ärztlich vorstellig werden mussten, nun die Chance haben, mit sechs bis sieben therapiebedingten Terminen pro Jahr ihr Leben und das ihrer Angehörigen deutlich flexibler zu gestalten. Diese Beobachtung</p>	<p><i>Studie M07-005</i></p> <p>Bei der Studie M07-005 handelt es sich um eine einarmige Phase I / II-Studie. Insgesamt wurden sieben Patientinnen und Patienten ab zwei bis < 18 Jahren mit PNH eingeschlossen, die sämtlich Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Die Patientinnen und Patienten erhielten Eculizumab für 12 Wochen.</p> <p>Bewertung</p> <p>Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auch ausweislich der jeweiligen Fachinformationen als lebenslange Behandlung empfohlen. Im Anwendungsgebiet der PNH werden vor diesem Hintergrund Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) als für die Nutzenbewertung ungeeignet angesehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Studie M07-005 gewählte, 12-wöchige Behandlungsdauer ist folglich nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304, in der die Patientinnen und Patienten über 26 Wochen behandelt und beobachtet wurden. Der vorgelegte Vergleich der beiden Studien ist daher für die vorliegende Bewertung zu Patientengruppe a) nicht geeignet.</p> <p>Da sämtliche Patientinnen und Patienten der Studie M07-005 Patientengruppe a) zuzuordnen sind, liegen zur Bewertung von Patientengruppe b) keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konnten wir in den vergangenen Jahren bereits bei den erwachsenen Patienten machen, sodass davon auszugehen ist, dass auch die pädiatrischen Patienten in Zukunft klar von einer Therapie mit Ravulizumab profitieren werden.	Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a) und b) nicht belegt.

Literaturverzeichnis

- 1. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350(6):552-9.
- 2. Hill A, Rother RP, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2005;90(12 Suppl):ECR40.
- 3. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(7):2559-65.
- 4. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43.
- 5. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist.* 2008;13(9):993-1000.
- 6. Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2008;142(2):263-72.
- 7. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7.
- 8. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8.

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.01.2022
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</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 3. Januar 2021 eine Nutzenbewertung zu Ravulizumab (Ultomiris) von Alexion Pharma Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ravulizumab ist u. a. zugelassen zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (A) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sowie (B) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für beide Patientengruppen Eculizumab fest.</p> <p>Das IQWiG sieht für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wird vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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:	

5.6 Stellungnahme: Dr. med. Madlen Reschke, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum; Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie

Datum	20. Januar 2022
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Madlen Reschke, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum; Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Madlen Reschke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die PNH ist eine erworbene, lebensbedrohliche Erkrankung, die im Kindesalter extrem selten auftritt (1-3) (<10% der diagnostizierten Fälle) und meist erst in der dritten bis vierten Lebensdekade diagnostiziert wird (4-7). Für die betroffenen Kinder ist eine effektive Behandlung allerdings essentiell. Häufig kommt es, Infekt getriggert, zu schweren, transfusionspflichtigen, hämolytischen Krisen, die zu Nierenversagen führen können. Außerdem ist die Inzidenz von Thrombosen (4, 8) deutlich erhöht. Daher müssen diese Episoden stationär behandelt und überwacht werden.</p> <p>Seit der Zulassung von Eculizumab zur ambulanten Therapie der PNH, hat sich die Situation für die Kinder wesentlich verbessert. Die Frequenz stationärer Behandlungen und lebensbedrohlicher Komplikationen kann durch die prophylaktische Komplementblockade deutlich reduziert werden (3, 9).</p> <p>Die Erkrankung wird durch das Medikament aber nicht geheilt und die Symptome nicht vollständig beseitigt. Es persistieren eine chronische, milde Hämolyse, Fatigue und diffuse Gliederschmerzen, wie wir es von anderen Patienten mit chronischer Hämolyse oder Thrombopenie kennen. Diese Beschwerden führen zu einer reduzierten Belastbarkeit der Kinder, die den Erfolg in Schule und Beruf nachteilig beeinflussen können.</p> <p>Die bisherige ambulante Therapie mit Eculizumab nimmt 2 Stunden Infusion und 30 Minuten Nachbeobachtung in Anspruch. Realistischerweise muss die Familie für die Behandlung des Kindes also alle 14 Tage ca. mindestens 6 Stunden ermöglichen, da die Behandlung</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Madlen Reschke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>meist in spezialisierten Zentren durchgeführt wird, die mehr oder weniger heimatnah sind. Dies hat wesentlichen Einfluss auf die Berufstätigkeit der Eltern und die schulische Teilhabe des Kindes. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Belastungsreduktion durch ein verlängertes Therapieintervall, wie es durch Ravulizumab ermöglicht wird, nicht zu unterschätzen. Im gleichen Zuge werden Ressourcen des Ambulanzbetriebs geschont.</p> <p>Insgesamt ist derzeit auch für Kinder die Komplementblockade der Goldstandard der PNH Therapie bei entsprechender klinischer Symptomatik, wobei die Datenlage in dieser kleinen Patientengruppe weiterhin eingeschränkt ist. Für die adulte Population wurde der Überlebensvorteil mehrfach nachgewiesen (9-11). Bei langdauernder Belastung durch die Erkrankung, sollte die Behandlungslast dieser chronischen Erkrankung so weit wie möglich reduziert werden. Ravulizumab kann zur Reduktion der Behandlungslast beitragen.</p> <p>Ich habe im Uniklinikum Essen mehrere Jahre lang eine Patientin mit PNH betreut. Sie wurde verzögert, fünf Monate nach Auftreten der ersten Symptome, aber sehr jung, im Alter von 8 Jahren diagnostiziert, nachdem, im Rahmen von Infekten, drei Episoden mit Hämolyse, Hämoglobinurie, Ikterus und Bauchschmerzen aufgetreten waren. Es wurden wiederholt Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die Klongröße betrug bei der Patientin immer 95% -100%. Im weiteren Verlauf kam es regelmäßig zu stationären Aufenthalten zur Überwachung, Infusionstherapie und Antikoagulation. Kind und Familie waren durch die ständige Gefahr einer Episode in ihrer Planungsfreiheit deutlich eingeschränkt und haben das als sehr belastend beschrieben. Der Alltag wurde darauf ausgerichtet unsere Klinik zügig erreichen zu</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 (mit der Intervention Ravulizumab) und M07-005 (mit der Intervention Eculizumab) vor und stellt die Ergebnisse dieser beiden Studien rein deskriptiv gegenüber.</p> <p><i>Studie ALXN1210-PNH-304</i></p> <p>Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 handelt es sich um eine laufende einarmige Phase III-Studie. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre mit PNH eingeschlossen, von denen vier Patientinnen und Patienten Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Für die restlichen acht Patientinnen und Patienten kann unter Berücksichtigung der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers davon ausgegangen werden, dass diese grundsätzlich Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Insbesondere da demnach jeweils sieben der acht Patientinnen und Patienten (87,5 %) vor Studieneinschluss länger als sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt waren bzw. hinsichtlich der klinischen Stabilität zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert unterhalb des eineinhalbfachen des oberen Normbereichs aufwiesen.</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielten Ravulizumab für 26 Wochen, gefolgt von einer bis zu vierjährigen Extensionsphase. Die primäre Analyse erfolgte nach 26 Wochen Behandlung.</p> <p><i>Studie M07-005</i></p>

Stellungnehmer: Dr. med. Madlen Reschke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können und das Infektionsrisiko möglichst zu minimieren. Im Verlauf der Jahre nahm die Frequenz der hämolytischen Episoden stetig zu. Im Alter von 13 Jahren konnten wir die Eculizumabtherapie beginnen. Danach kam es zu einer abrupten Verbesserung der klinischen Situation. Die LDH normalisierte sich. In den nächsten 4 Jahren kam zu einer Durchbruchhämolysen im Rahmen eines fieberhaften Infektes, die stationär behandelt wurde und einmal wurde die Eculizumabgabe bei vermehrtem Ikterus vorgezogen, die Behandlung aber ambulant weitergeführt. In den 16 Monaten vor Beginn der Eculizumabtherapie war die Patientin insgesamt 10x stationär behandelt worden.</p> <p>Die Patientin hat die Eculizumabinfusionen stets exzellent vertragen. Es wurden keine Nebenwirkungen während oder in direktem Zusammenhang mit der Infusion beobachtet. Alle notwendigen Impfungen waren vor Beginn der Behandlung durchgeführt worden und die Patientin führte stets eine antibiotische Bedarfsmedikation mit sich. Es kam zu keinen relevanten oder gar schweren Infektionen.</p> <p>Die Patientin klagte aber im Alltag stets vehement über 3 Dinge: Rückenschmerzen, Fatigue (bei 10 Stunden Nachtschlaf) und die „häufigen“ Vorstellungen in unserer Klinik. Der Fatigue ist über die milde, persistierende, chronische Hämolyse erklärt. Die genaue Genese der Rückenschmerzen konnte nicht geklärt werden.</p> <p>Aus medizinischer Sicht waren wir mit dem Verlauf und den wegfallenden stationären Aufenthalten sehr zufrieden. Die Patientin besuchte aber das Gymnasium und hatte diverse Verpflichtungen am Nachmittag, z.B. Schulunterricht; privaten Religionsunterricht in einer Jugendgruppe, der ihr sehr wichtig war und die Versorgung ihres Pferdes. Diese Patientin hatte keinen freien Nachmittag, den sie regelmäßig und problemlos bei uns hätte verbringen können. Wir</p>	<p>Bei der Studie M07-005 handelt es sich um eine einarmige Phase I / II-Studie. Insgesamt wurden sieben Patientinnen und Patienten ab zwei bis < 18 Jahren mit PNH eingeschlossen, die sämtlich Patientengruppe a) zuzuordnen sind. Die Patientinnen und Patienten erhielten Eculizumab für 12 Wochen.</p> <p>Bewertung</p> <p>Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auch ausweislich der jeweiligen Fachinformationen als lebenslange Behandlung empfohlen. Im Anwendungsgebiet der PNH werden vor diesem Hintergrund Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) als für die Nutzenbewertung ungeeignet angesehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Studie M07-005 gewählte, 12-wöchige Behandlungsdauer ist folglich nicht ausreichend lang für den Vergleich mit der Studie ALXN1210-PNH-304, in der die Patientinnen und Patienten über 26 Wochen behandelt und beobachtet wurden. Der vorgelegte Vergleich der beiden Studien ist daher für die vorliegende Bewertung zu Patientengruppe a) nicht geeignet.</p> <p>Da sämtliche Patientinnen und Patienten der Studie M07-005 Patientengruppe a) zuzuordnen sind, liegen zur Bewertung von Patientengruppe b) keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a) und b) nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Madlen Reschke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben entschieden, dass wir eine Behandlung mit Eculizumab nicht beim Kinderarzt durchführen lassen wollen, da die Erfahrung mit der Erkrankung und der Therapie doch sehr begrenzt war/ist. Unsere Sprechzeiten erforderten, dass die Patientin spätestens 14:00 Uhr anwesend sein musste, damit die Therapie durchgeführt werden konnte. Die Mutter hat ihre beruflichen Verpflichtungen entsprechend angepasst und Ihre Stelle reduziert. Die Klongröße blieb stets unverändert, der Familie war bewusst, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt und die Behandlungsdauer nicht begrenzt werden konnte. Dies hat zu großer Frustration geführt. Eine Rehabilitationsmaßnahme wurde von der Familie gewünscht, konnte aus terminlichen Gründen nicht realisiert werden.</p> <p>Die Patientin wurde 3 Tage nach ihrem 18. Geburtstag an unsere internistischen Kollegen transitiert (erste Kontakte hatte es schon früher gegeben). Obwohl die Familie zurückhaltend war das bekannte Umfeld zu verlassen, war die Aussicht länger wirksame Medikamente ein großer Trost und Hoffnung für sie. Da die Kinderstudie für Ravulizumab in Deutschland nicht durchgeführt wurde, konnten wir das leider nicht anbieten.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):525-9.
- 2. van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br J Haematol*. 2005;128(4):571-7.
- 3. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
- 4. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-8.
- 5. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749-57.
- 6. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-9.
- 7. Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *International Journal of Hematology*. 2016;103(6):649-54.
- 8. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol*. 2009;51(4):696-706.
- 9. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards S, Cullen M, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108(11):985.
- 10. Kang K-W, Moon H, Lee B-H, Jeon MJ, Yu ES, Kim DS, et al. Nationwide study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in South Korea: paradox of eculizumab. *Annals of Hematology*. 2020;99(7):1493-503.
- 11. Kang K-W, Moon H, Lee B-H, Jeon MJ, Yu ES, Kim DS, et al. Correction to: Nationwide study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in South Korea: paradox of eculizumab. *Annals of Hematology*. 2021;100(12):3083-.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Ravulizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Februar 2022

von 10:00 Uhr bis 10:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Arnold

Frau Dr. Lewke

Frau Dr. Kleinesudeik

Frau Emmermann

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik RWTH Aachen – Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV):**

Herr PD Dr. Panse

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Hüging

Frau Dr. Nickel

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit einem neuen Anwendungsgebiet von Ravulizumab, hier PNH bei pädiatrischen Patienten. Stellungnahmen haben abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Alexion Pharma Germany GmbH als Hersteller, dann als weitere pharmazeutische Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum GmbH, dann als Fachgesellschaft die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Herr Privatdozent Dr. Panse und als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Basis der Anhörung und auch Bezugspunkt der Stellungnahmen war die Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Dezember des vergangenen Jahres.

Da wir ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst wieder die Anwesenheit feststellen. Wir haben für den pharmazeutischen Unternehmer, für Alexion, Frau Dr. Arnold, Frau Dr. Lewke, Frau Dr. Kleinesudeik und Frau Emmermann, Herr Privatdozent Dr. Panse, dann Herr Professor Dr. Mühlbauer von der AkdÄ – fehlt noch – und Herr Professor Dr. Rascher für die AkdÄ, Frau Dr. Hüging und Frau Dr. Nickel für Swedish Orphan sowie Herr Bussiliat für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Dossiers zu adressieren, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): 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 hier sind heute Morgen zum einen Frau Dr. Janna Arnold, die bei Alexion die Abteilung Medical Affairs leitet sowie Frau Dr. Nicole Lewke, die ebenfalls aus der Medizin ist, und Frau Dr. Lara Kleinesudeik, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat.

Wir sprechen heute über eine Indikationserweiterung für den Wirkstoff Ravulizumab in der seltenen Erkrankung der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie, kurz PNH, der nun auch für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren zugelassen ist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH haben wir in zwei großen randomisierten aktiv kontrollierten Studien der Phase III mit insgesamt 441 Patienten deutlich belegen können. Ravulizumab ist mittlerweile der etablierte Therapiestandard und hat somit Eculizumab weitgehend abgelöst. Die Vorteile der Therapie mit Ravulizumab werden somit auch im deutschen Versorgungsalltag von Patienten und Ärzten erlebt.

Um insbesondere die Sicherheit in dieser vulnerablen Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen zu erfassen, liegen nun Daten von 12 Patienten aus einer einarmigen offenen klinischen Phase-III-Studie mit Ravulizumab vor. Zusätzlich haben wir für einen deskriptiven Vergleich mit Eculizumab Daten von sieben pädiatrischen Patienten aus einer einarmigen offenen klinischen Phase-1/2-Studie vorgelegt. Die Zahl von pädiatrischen Patienten mit einer symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PNH ist tatsächlich ausgesprochen gering und betrifft, wenn überhaupt, eher ältere Kinder und Jugendliche, da das mediane Alter bei Diagnose bei 33 Jahren liegt. Zudem handelt es sich um ein erworbenes somatisches Leiden und hängt somit vom Zeitpunkt und der Art der Genmutation ab. Im letzten Datenschnitt des PNH-Registers ist tatsächlich kein deutscher Patient unter 18 Jahren dokumentiert.

Die methodischen Limitationen einer einarmigen Studie sind uns bewusst, und wir haben deshalb keinen Zusatznutzen beansprucht. Wichtiger war es in diesem Fall, den Kindern und Jugendlichen zeitnah eine verbesserte Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Es war

tatsächlich ein Rekrutierungszeitraum von über 2,5 Jahren notwendig, um die insgesamt geplanten 12 Patienten in die Studie einzuschließen.

Wobei handelt es sich nun bei der PNH? Die PNH ist eine sehr seltene, nicht heilbare und potenziell lebensbedrohliche, hämatoonkologische Erkrankung. Durch einen erworbenen oder somatischen Gendefekt kommt es zur Zerstörung vor allem roter Blutkörperchen durch einen Teil des Immunsystems, dem angeborenen Komplementsystem. 20 Prozent aller PNH-Patienten versterben trotz supportiver Behandlung innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose. Eine Thromboembolie ist im Krankheitsverlauf insgesamt die häufigste Todesursache bei PNH-Patienten. Bei unbehandelten pädiatrischen Patienten mit einer hämolytischen PNH handelt es sich meist um schwerstkranke Patienten in kritischem Zustand, die schwere Symptome wie starke abdominelle Schmerzen, Atemnot, Blutarmut und eine ausgeprägte Fatigue aufweisen sowie gehäuft von lebensbedrohlichen thrombotischen Ereignissen betroffen sind.

Die Behandlung der PNH wurde seit 2007 mit der Einführung von Eculizumab, dem ersten terminalen C5-Komplementinhibitor, transformiert. Patienten erreichen heute eine annähernd normale Lebenserwartung und zeigen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome. Trotz dieses Erfolgs gab es einen Bedarf, die Therapie der PNH weiter zu verbessern. Die Behandlung mit Eculizumab erfordert eine intravenöse Gabe alle zwei Wochen. Zudem droht bei einigen Patienten am Ende des Dosierungsintervalls ein Verlust der C5-Komplementinhibition und in der Folge eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse. Mit Ravulizumab und seiner mehr als vierfach längeren Halbwertszeit und der gewichtsabhängigen Dosierung hat sich seit 2019 in der Behandlung erwachsener Patienten ein neuer Therapiestandard etabliert, der von Patienten deutlich präferiert wird. Ravulizumab führt zu einer sofortigen, vollständigen und anhaltenden C5-Inhibition. Die Anzahl der Infusionen kann durch die achtwöchige Gabe in der Erhaltungstherapie bei einem sehr guten Sicherheitsprofil deutlich reduziert werden.

Was bedeutet das nun für die betroffenen Kinder und Jugendlichen? Die Behandlung mit Ravulizumab reduziert die Anzahl der nötigen Infusionen um etwa 77 Prozent gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. PNH-Patienten müssen deutlich weniger stunden- oder tageweise vom schulischen Unterricht freigestellt werden, um ihre essenziellen Infusionen zu erhalten. Diese Differenz entspricht tatsächlich circa einem Monat Schulunterricht in jedem Jahr. Das verlängerte Infusionsintervall kann die Therapieadhärenz fördern und die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen. Auch Eltern und pflegende Personen erfahren weniger Einschränkungen im Berufs- und Privatleben. Dies bedeutet einen erheblichen Zugewinn an Flexibilität und Unabhängigkeit sowie eine enorme Erleichterung im Alltag. Außerdem kann das Gesamtrisiko für Komplikationen, die in Zusammenhang mit Infusionen auftreten, wie zum Beispiel Embolien, Thrombosen, Blutvergiftung durch Infektion oder die Bildung von Ödemen reduziert werden. Beide Komplementinhibitoren zeigen eine vergleichbare hohe Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten. In der Gesamtbetrachtung der Sicherheit konnte sogar ein noch verbessertes Sicherheitsprofil festgestellt werden. Im Vergleich traten über 26 Wochen mit Ravulizumab weniger unerwünschte Ereignisse auf als über 12 Wochen mit Eculizumab.

Zusammenfassend steht mit Ravulizumab nun auch den sehr wenigen Kindern und Jugendlichen mit einer behandlungsbedürftigen PNH eine verbesserte, wirksame und sichere Behandlung zur Verfügung. – Damit freue ich mich auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. Geschäftsleitender Hinweis: Wortmeldungen bitte im Chat mit W oder X. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, Herrn Panse und Herrn Rascher, vielleicht auch Herrn Mühlbauer, wenn er mittlerweile zugeschaltet ist. Wir haben gerade von Frau Emmermann gehört, dass sie in dem verlängerten Infusionsintervall relevante Verbesserungen der Therapie

sieht. Sie sprach von Erleichterungen im Alltag, die daraus resultieren; sie sprach von Reduktion von Komplikationen, die mit Infusionen einhergehen. Mich würde aus der klinischen Praxis interessieren: Wie sehen Sie den Stellenwert von Ravulizumab im Verhältnis zu Eculizumab? Gibt es die von Frau Emmermann besprochenen und angesprochenen klaren Präferenzen für Ravulizumab aus Ihrer Sicht, oder gibt es eine bestimmte Patientengruppe bei den pädiatrischen Patienten, die insbesondere für eine Behandlung mit Ravulizumab infrage kommen und die eher für Eculizumab weniger geeignet sind? – Beginnen wir vielleicht mit Herrn Panse und danach Herr Professor Rascher. – Herr Dr. Panse, gibt es dazu aus Ihrer Sicht etwas zu bemerken?

Herr PD Dr. Panse (Uniklinik RWTH Aachen): Vielen Dank für die Frage. – Also, es ist eindeutig so, dass das die bessere und für die Patientinnen und Patienten und die Angehörigen die deutlich angenehmere Droge ist. Die Eculizumab-Therapie alle zwei Wochen ist für fast keinen Patienten benefituell, außer sehr, wie soll ich sagen, sicherheitsbedürftige Patienten, die sich freuen, dass sie alle zwei Wochen gesehen werden, wenn wir das jetzt extrapolieren von den jüngeren Erwachsenen, die wir als Erwachsenenhämatologen behandeln. Die jüngste Patientin, die ich betreue, ist 18, dann ist dieses achtwöchige Intervall ein Segen für die Patienten. Da gibt es überhaupt keine Frage. Die Wirksamkeit, das Nebenwirkungsprofil und die verringerte Durchbruchshämolysewahrscheinlichkeit durch die bessere und adäquatere Dosierung sind eindeutig Parameter, die ganz klar für Ravulizumab sprechen. Es gibt keinen Grund, heute noch einen Patienten auf Eculizumab einzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Panse. – Herr Rascher, können Sie dazu etwas beitragen?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich muss gestehen, dass der theoretische Vorteil größer ist. Die längere Halbwertszeit von Ravulizumab spricht dafür, dass man weniger Infusionen geben muss; das ist ein Vorteil. Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum gibt es keine Daten zum Einfluss auf Lebensqualität, auf Therapieadhärenz, dass man das in der Studie hat beweisen können? Das finde ich so schade. Man hätte die Eltern befragen und das in den Studien belegen können. Dieser Beleg fehlt leider. Aber rein theoretisch muss ich meinem Vorredner zugestehen, dass es schon ein Vorteil ist, ob ein Kind alle acht Wochen oder – – Manchmal kann man das auch etwas verlängern. Ich habe mehr Erfahrung mit dem atypischen hämolytischen urämischen Syndrom in der Indikation dieser Komplement-C5-Inhibitoren. Es ist schon ein Vorteil, wenn man seltener infundieren muss, aber leider ist es nicht belegt.

Das Zweite, was ich noch habe, ist ein verbessertes Sicherheitsprofil; das sehe ich aus den Daten überhaupt nicht. Die schweren unerwünschten Wirkungen sind gleich, die Häufigkeit rein theoretisch bzw. wird jetzt in den Daten argumentiert, dass unerwünschte Ereignisse etwas geringer waren. Man kann die Daten bei diesen wenigen Patienten nicht verwenden, um zu behaupten, dass das Sicherheitsprofil besser ist. Ich glaube, dass das Sicherheitsprofil identisch ist, aber wir haben wenige Daten, weil wir sehr wenige Patienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Mich hat auch gewundert, dass nicht zumindest der Versuch unternommen wurde, das, was hier vorgetragen worden ist – verlängertes Infusionsintervall, Erleichterungen im Alltag, bis zu einem Monat mehr Schule –, nicht in irgendwelche Daten zu übersetzen. Deshalb die Frage an den pU: Welchem Umstand ist es geschuldet, dass hier kein Versuch unternommen wurde?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma): Zunächst vielen Dank für die Fragen; es waren einige. – Ich versuche, mit der ersten von Professor Rascher anzufangen, wo es die Nachfrage zur Lebensqualität gibt. Sie haben recht, dass wir das nicht explizit bei den Kindern erhoben haben, weil es einfach so eine kleine Patientengruppe ist. Erhoben wurde der FACIT Fatigue-Score, wo man zeigen konnte, dass ein Wert von einer Verbesserung von 3 Punkten, die als klinisch relevant angesehen wird, bei einem Großteil der Patienten erreicht wird. Wir haben die Lebensqualität, wo man sich ein bisschen anlegen kann, bei den Erwachsenen erhoben,

wobei wir große Phase-III-Studien vorgelegt haben. Hier gibt es eine Substudie zu der Eculizumab-vorbehandelten Patientengruppe, wo genau das abgefragt wurde, und da haben sich 93 Prozent der Patienten für eine Ravulizumab-Therapie im Vergleich zu Eculizumab entschieden, hauptsächlich aufgrund des verlängerten Infusionsintervalls.

Zur Sicherheit: Wir haben im Dossier bei den Patienten in Bezug auf unerwünschte und auch schwerwiegend unerwünschte Ereignisse einen numerischen Vorteil gesehen. Uns ist aber natürlich bewusst: Es ist eine einarmige Studie, es sind wenige Patienten. Deshalb haben wir hier keinen Vorteil für die Patienten im Nutzendossier erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lewke. – Herr Rascher, Frage dazu.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe eine Rückfrage: Wie erklären Sie ein theoretisch besseres Sicherheitsprofil bei dieser Substanz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lewke.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma): Wir können es nur so feststellen, wie es in den Studien erhoben ist. Wenn wir es wieder mit Erwachsenen vergleichen, kann man auf jeden Fall sagen, dass die Verträglichkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab absolut vergleichbar ist und eine gute Verträglichkeit für alle Patienten vorliegt. Was man vielleicht heranziehen kann, was wir eindeutig sehen, auch bei der Kinderstudie, ist eine komplette Komplementinhibition. Das heißt, C5 wird, wie eingangs von Frau Emmermann erwähnt, sehr schnell inhibiert und auch komplett und auch über den gesamten Behandlungszeitraum bei Ravulizumab von acht Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lewke. – Herr Rascher, das nehmen wir so zur Kenntnis?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Das nehmen wir so zur Kenntnis. – Also, ich sehe keine verbesserte Sicherheit, ich sehe eine gleich gute Wirksamkeit und, wie gesagt, es ist schade, dass wir keine Daten haben, dass die Eltern oder die Patienten berichten, dass das wirklich besser ist, dass man Daten an der Hand hat, um das wissenschaftlich zu belegen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen? – Frau Ahrens, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an den klinischen Experten. Wenn Sie neu diagnostizierte Patienten haben und die die Therapie angesetzt bekommen, wie schnell kann man sehen, ob die Therapie anschlägt und eine Verbesserung eintritt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Panse, bitte.

Herr PD Dr. Panse (Uniklinik RWTH Aachen): Sie sehen das eigentlich. Der Beginn der Therapie ist in einem zweiwöchigen Abstand, und dann geht es auf einen achtwöchigen Abstand. Sie sehen das schon, wenn die Patienten das erste Mal zur Kontrolle nach zwei Wochen wiederkommen, dass Sie einen deutlichen Abfall der LDH bei den Patienten sehen. Wenn Sie dann ausreichend dosiert haben, sehen Sie es im Prinzip mit jedem wiederholten Vorbeikommen des Patienten oder der Patientin. Die LDH-Blockade und die Komplementinhibition, die übrigens – vielleicht kann ich das im Hinblick auf die Vordiskussion noch mal sagen – bei Ravulizumab deutlich anhaltender ist. Das ist schon mit einem besseren Sicherheitsprofil im Hinblick auf pharmakokinetische Durchbruchshämolyse verbunden, immer extrapoliert von den Erwachsenen, die ich primär sehe. Dann sehen Sie das relativ rasch. Im Verlauf irgendwann kann die Wirkung durch eine extravasale Hämolyse sozusagen wieder nachlassen. Dann reden wir aber von ganz anderen Problemen. Das heißt, Sie können unmittelbar nach Beginn der Therapie eigentlich den Wirkeintritt und die Verbesserung des klinischen Zustands feststellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Panse. – Frau Ahrens, Frage beantwortet?

Frau Dr. Ahrens: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine ganz kurze Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten eben in Ihren Ausführungen auf den FACIT Fatigue-Fragebogen abgehoben, der einen Benefit - Verbesserung um 3 Punkte - gezeigt habe. Worauf haben Sie da genau abgehoben, auf einen Baseline-Vergleich, oder habe ich das falsch verstanden?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma): Genau. – Wenn ich darauf gleich noch mal Bezug nehmen darf: Genau, das ist der Vergleich beider Kohorten mit dem Baselinewert, wo wir in der Kohorte 1, bei den naiven Patienten, eine Verbesserung bei 50 Prozent der Patienten finden und bei einem Viertel der Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt sind; um 3 Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lewke. – Frau Müller, Frage beantwortet? – Okay, danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Ich sehe keine. – Dann ging das kurz und präzise. Der pU hat keinen Zusatznutzen beansprucht. Nein, es gibt keine Wortmeldung mehr. Dann, Frau Emmermann, wenn Sie oder sonst jemand kurz zusammenfassen möchten. Es war zu erwarten, dass das keine längliche Diskussion gibt. – Bitte schön.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): Herzlichen Dank. – Ich denke, das war eine kurze Diskussion, und wie wir gehört haben, ist die Verlängerung des Infusionsintervalls für die Patienten sehr bedeutsam und eine wünschenswerte Verbesserung. Wir haben besprochen, dass PNH eine schwerwiegende und chronisch verlaufende Erkrankung ist und dass dieser Bedarf bislang noch bestand, auch für pädiatrische Patienten eine Zulassung anzustreben. Das ist jetzt mit Ravulizumab gelungen. Insofern kann jetzt auch in dieser Patientenpopulation die PNH zuverlässig und sicher behandelt werden, was sicherlich begrüßenswert ist. Wir haben auch darauf hingewiesen, dass es insbesondere um diese verringerte Therapielast geht, dass Kinder sich ihrer Ausbildung widmen und trotz ihrer schweren und sehr seltenen Erkrankung eine bestmögliche Teilhabe erreichen können. Und nicht zu vergessen: Durch die dauerhafte Symptomkontrolle unter Ravulizumab können mögliche schwerwiegende Komplikationen und auch die Folgeschäden der PNH verhindert werden. – Damit bedanke ich mich sehr und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch dafür, dass Sie die zwei oder drei Fragen beantwortet haben. Auch herzlichen Dank an die Experten. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Diese Anhörung ist geschlossen. Ihnen auch noch einen schönen Tag. – Wir machen um 11 Uhr mit Daratumumab weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:23 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-261-z Ravulizumab

Stand: Oktober 2021

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

Ravulizumab

[Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); pädiatrische Patienten]

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 Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

keine

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
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	<p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, • bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.
Eculizumab L04AA25 Soliris	<p>Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) <p>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</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-261-z Ravulizumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. August 2021

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.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
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
PNH	paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.08.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 57 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Quelle eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zhou S et al., 2021 [1].

Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a literature review to present updated insights into eculizumab therapy. Furthermore, we analyzed the efficacy and safety outcomes of all interventional studies and discussed the results in detail.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with PNH, using Eculizumab (children and adults).

Intervention:

- Eculizumab (Dosierung und Applikationsform siehe Ergebnisse)

Komparator:

- Keine Angaben

Endpunkte:

- The efficacy outcomes included changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates at 12, 26 weeks, 12, 15, and > 15 months.
- However, only the last follow-up assessment was considered for safety outcomes, including the rate of SAE and all the frequent TEAEs reported.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches for all publication years up to February 2020 in PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed by investigators using the modified Methodological Index for Nonrandomized Studies for comparative and noncomparative studies and the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias. Assessment was conducted by 2 independent reviewers. When opinions differed, divergence was resolved by discussion with a third reviewer.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 primary and related extension studies.
- Davon 1 RCT (Hillmen 2006; Placebokontrolliert), restliche Studien unkontrolliert
- Relationships between the primary studies and their extension studies are shown in Figure 2.
- N=235 patients

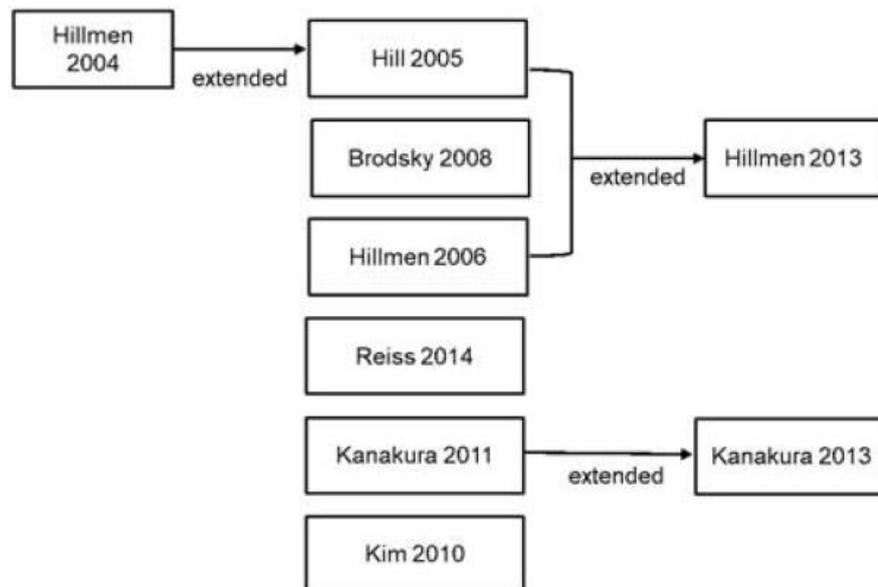


FIGURE 2. The relationship of the included studies.

Charakteristika der Population:

- **Alter der Studienteilnehmer:** One study (Quelle 19, Reiss et al 2014) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years, while others enrolled patients older than 18 years of age.
- **Arzneimittelgabe:** All the patients included in these studies received an infusion of eculizumab (600 mg) every week for 4 weeks, followed 1 week later by a 900-mg dose, and then a 900-mg dose every other week until the end of the study (the extended studies began with 900 mg every other week). One study (19) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years with no inclusion criteria regarding transfusions, while others enrolled patients older than 18 years of age with at least 1 transfusion in the previous 2 years. The duration of the studies varied from 12 weeks to more than 36 months.

TABLE 1. Characteristics of the Studies Included in the Meta-Analysis

References	No. Patients (Male/Female)	Age, Mean \pm SD or Median (Range) (y)	Duration of PNH, Mean \pm SD or Median (Range) (y)	No. Patients With History of Aplastic Anemia	LDH, Mean \pm SD (IU/L)	Duration of Study
Hillmen et al ¹⁵	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 \pm 1984.7	12 wk
Hill et al ¹⁶	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 \pm 1984.7	64 wk
Hillmen et al ^{*11}	43 (20/23)	41 (20-85)	4.3 (0.9-29.8)	6	2199.7 \pm 1034.1	26 wk
Brodsky et al ¹⁷	97 (48/49)	41 (18-78)	4.9 (0.1-31.4)	NA	2201 \pm 1034	52 wk
Hillmen et al ¹⁸	195 (89/106)	41.3 \pm 14.37	6.8 (1-40.3)	56	2293.3 \pm 1178.3	> 36 mo
Reiss et al ¹⁹	7 (3/4)	15.01 \pm 2.28	NA	3	1020 \pm 967	12 wk
Kanakura et al ²⁰	29 (14/15)	47.0 \pm 12.39	NA	13	1845.1 \pm 621.1	12 wk
Kanakura et al ²¹	27 (13/14)	48.3 \pm 12.35	10.6 \pm 6.37	10	1827.6 \pm 638.65	> 66 wk
Kim et al ²²	6 (3/3)	39.5 (24-61)	11 (6-25)	2	1688.1 \pm 713.6	24 wk

*Study is a randomized controlled trial, the other unmarked studies are noncontrolled, prospective trials.
LDH indicates lactate dehydrogenase; NA, the result was unknown; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SD, standard deviation.

Qualität der Studien:

TABLE 2. MINORS Scores of Included Studies

References	Noncomparative/ Comparative	MINORS Score
Hillmen et al ¹⁵	Noncomparative	11
Hill et al ¹⁶	Noncomparative	11
Brodsky et al ¹⁷	Noncomparative	9
Hillmen et al ¹⁸	Noncomparative	11
Reiss et al ¹⁹	Noncomparative	10
Kanakura et al ²⁰	Noncomparative	12
Kanakura et al ²¹	Noncomparative	11
Kim et al ²²	Noncomparative	8

MINORS indicates Methodological Index for Nonrandomized Studies.

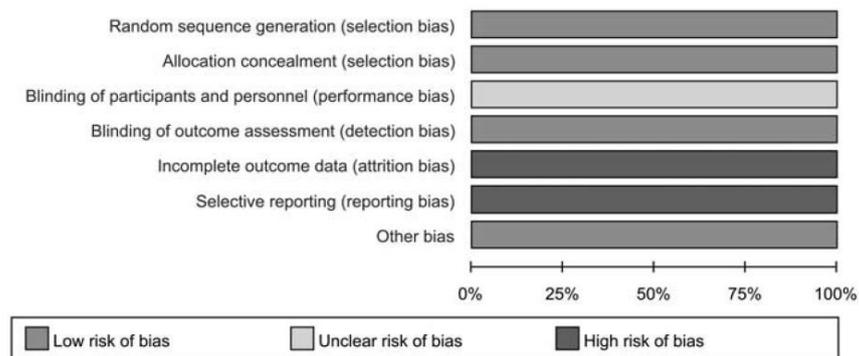


FIGURE 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included randomized controlled trials.

Studienergebnisse:

- **Efficacy Evaluation**

Three outcomes of efficacy were assessed in this metaanalysis: changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates from baseline. The outcomes were stratified according to the treatment duration of the original study—12, 26 weeks, 12, 15, and >15 months to detect more details and avoid high heterogeneity.

- The primary outcome, **LDH levels**, decreased significantly in all subgroups ($P < 0.05$) and attained the largest decrease at 12 months (ES: -1930.99 IU/L; 95% CI: -2048.49 to -1813.49 IU/L; $P=0.000$) (details are shown in Fig. 4 and Table 3).
- **Hb levels** increased significantly in all subgroups, except at 15 months ($P=0.135$), and included 2 studies reporting a wide difference in LDH levels at baseline. Only 1 study was analyzed at 12 months (details are shown in Fig. 5 and Table 4).
- The **transfusion rates** decreased significantly in all subgroups, while only 1 study each was analyzed at 26 weeks and > 15 months (details are shown in Fig. 6 and Table 5).

- **Safety Evaluation**

- Among the 235 patients, 4 died during treatment with eculizumab. The rate of SAE was evaluated (Effect size (ES): 0.32; 95% CI: 0.18 to 0.49; $P= 0.00$) (Fig. 7). The collected data for common TEAEs are displayed in Table 6. A high rate of infection was observed.¹⁸

Ergebnisdarstellungen zur Veränderung der LDH zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

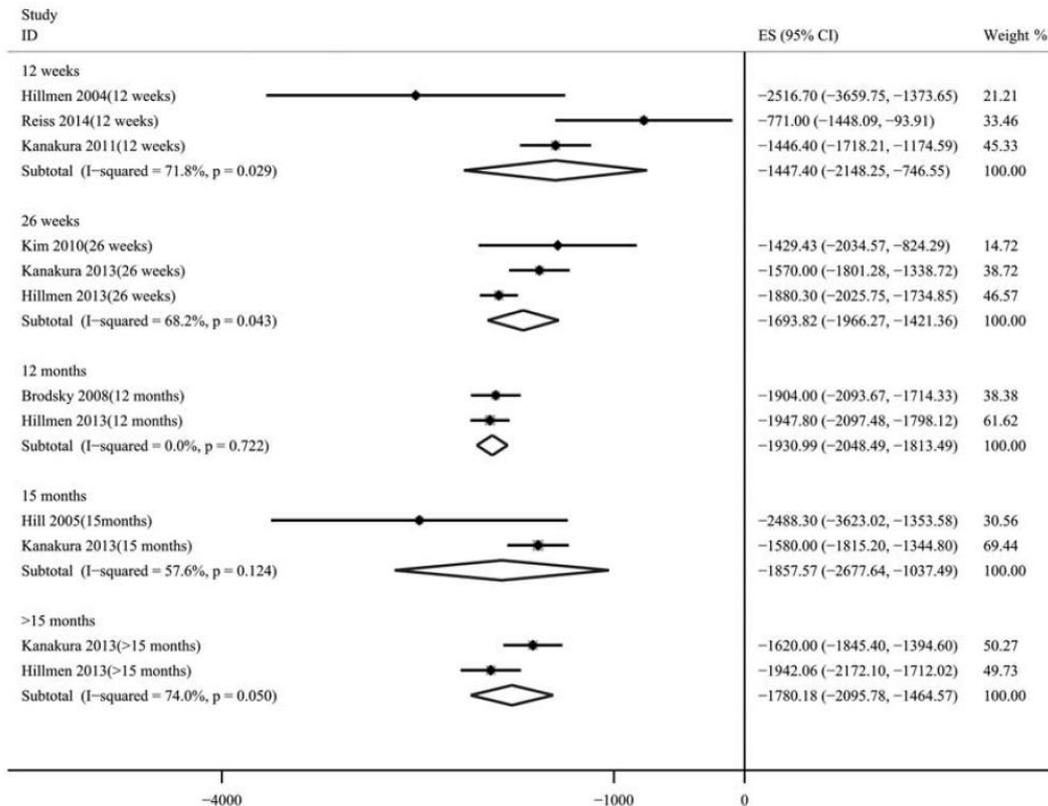


FIGURE 4. Forest plot of lactate dehydrogenase change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 3. Meta-Analysis Results of LDH Change From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (IU/L)	95% CI	Significance		Heterogeneity	
			P	I ² (%)	P	
12 wk	-1447.40	-2148.25, -746.55	0.000*	71.8	0.029	
26 wk	-1693.82	-1966.27, -1421.36	0.000*	68.2	0.043	
12 mo	-1930.99	-2048.49, -1813.49	0.000*	0	0.722	
15 mo	-1857.57	-2677.64, -1037.49	0.000*	57.6	0.124	
> 15 mo	-1780.18	-2095.78, -1464.57	0.000*	74.0	0.050	

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; LDH, lactate dehydrogenase.
*P < 0.05.

Ergebnisdarstellungen zur Veränderung des Hb-Werts zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

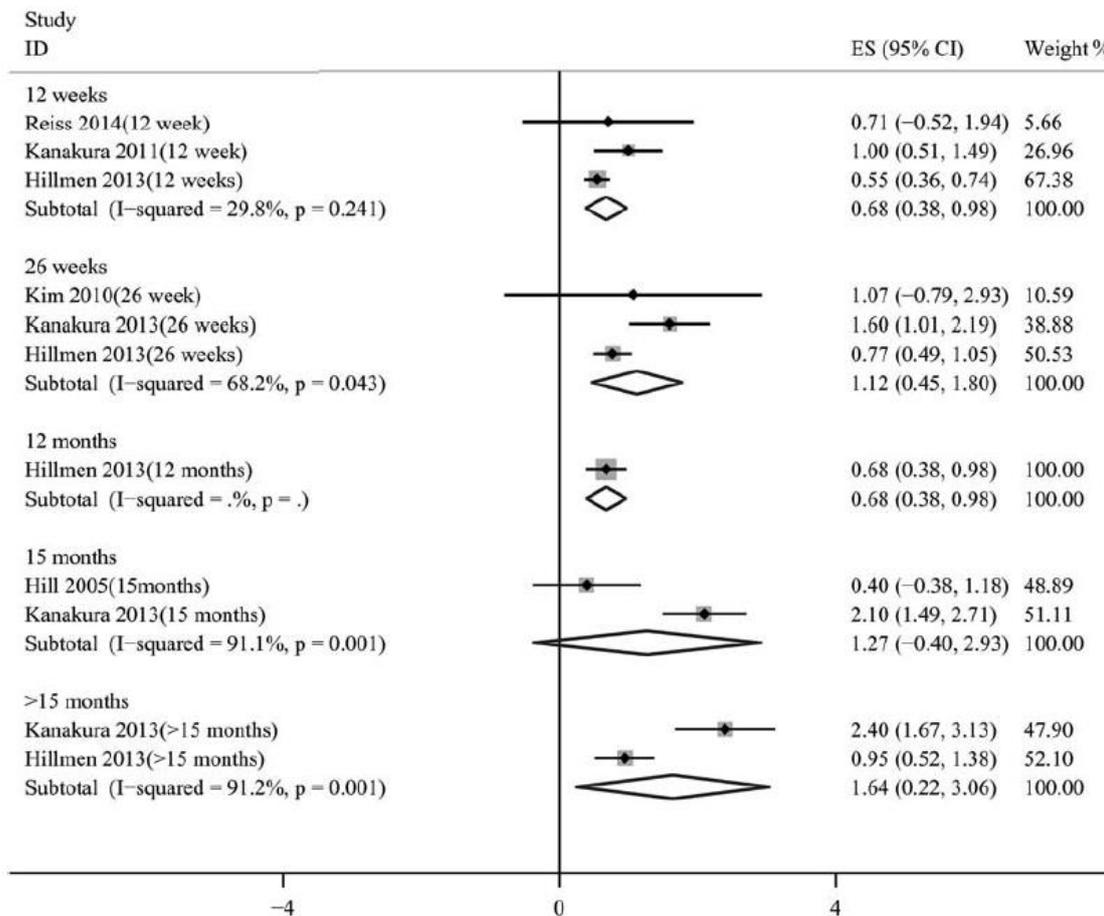


FIGURE 5. Forest plot of hemoglobin change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 4. Meta-Analysis Results of Hb Change From Baseline

Subgroup by Treatment	ES (g/dL)	95% CI	Significance		Heterogeneity	
			P	I ² (%)	P	
12 wk	0.68	0.38, 0.98	0.000*	29.80	0.241	
26 wk	1.12	0.45, 1.80	0.001*	68.20	0.043	
12 mo	0.68	0.38, 0.98	0.000*	NA	NA	
15 mo	1.27	-0.4, 2.93	0.135	91.10	0.001	
> 15 mo	1.64	0.22, 3.06	0.023*	91.20	0.001	

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; Hb, hemoglobin; NA, not available.

*P < 0.05.

Ergebnisdarstellungen zur Veränderung der Anzahl Transfusionen zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

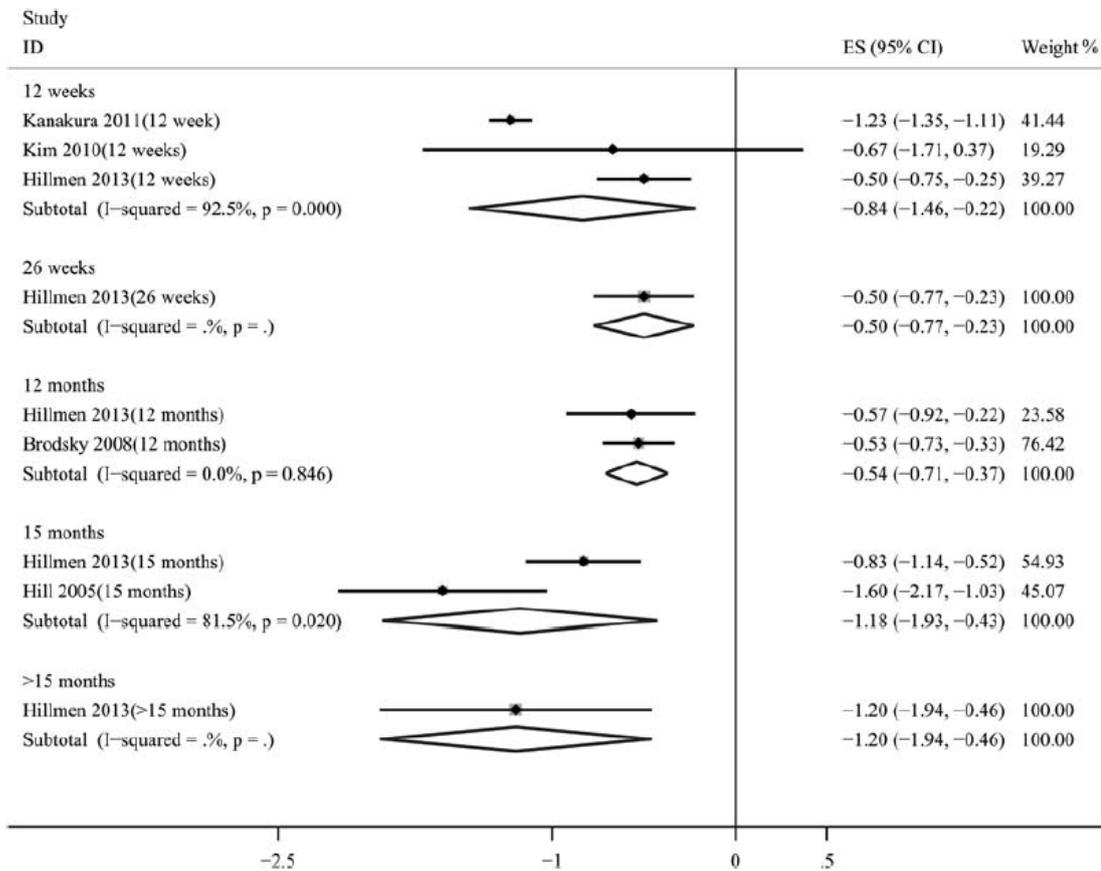


FIGURE 6. Forest plot of transfusion rates from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 5. Meta-Analysis Results of Transfusion Rate Changes From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (u/P/m)	95% CI	Significance	Heterogeneity	
			P	I ² (%)	P
12 wk	-0.84	-1.46, -0.22	0.008*	92.5	0.000
26 wk	-0.50	-0.77, -0.23	0.000*	NA	NA
12 mo	-0.54	-0.71, -0.37	0.002*	0	0.846
15 mo	-1.18	-1.93, -0.43	0.000*	81.5	0.020
> 15 mo	-1.20	-1.94, -0.46	0.002*	NA	NA

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.

*P < 0.05.

Ergebnisdarstellungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen:

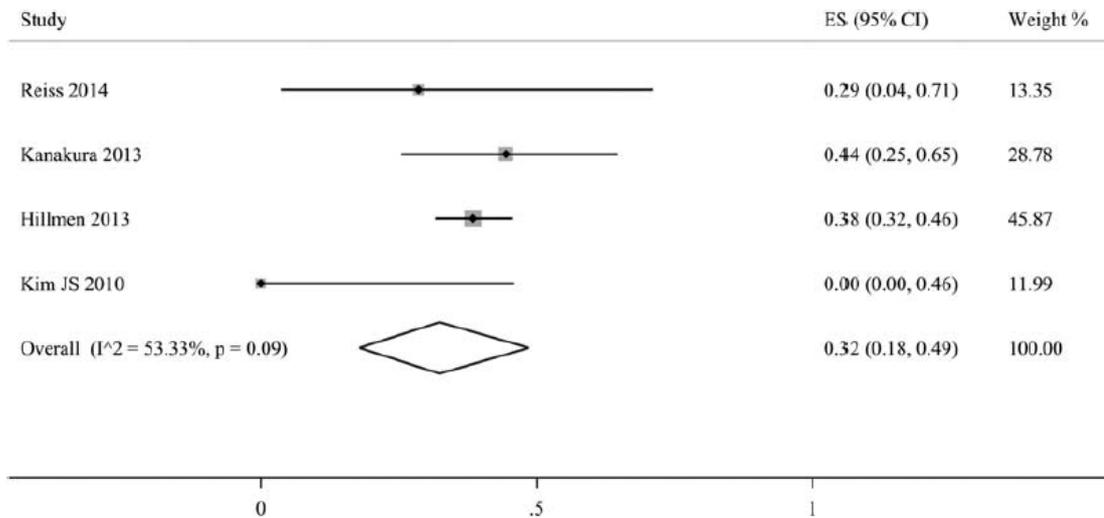


FIGURE 7. Forest plot of serious adverse events. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 6. Meta-Analysis Results of Adverse Events

Adverse Events	Included				
	Studies (n)	ES	95% CI	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)
Nasopharyngitis	2 ^{18,21}	0.53	0.47, 0.60	NA	0
Headache	4 ^{18,19,21,22}	0.47	0.25, 0.69	0.01*	74.16
Upper respiratory tract infection	3 ^{18,19,21}	0.37	0.27, 0.46	0.30	17.91
Nausea	2 ^{18,19}	0.31	0.24, 0.38	NA	0
Fatigue	3 ^{18,19,22}	0.31	0.01, 0.74	0*	85.00
Diarrhea	3 ^{18,19,21}	0.24	0.10, 0.41	0.07	63.38
Cough	2 ^{18,19}	0.18	0.13, 0.25	NA	0
Pyrexia	3 ^{18,19,21}	0.16	0.07, 0.27	0.19	40.38
Abdominal pain	3 ^{18,19,22}	0.18	0.00, 0.69	0*	98.18
Pain in extremity	2 ^{18,19}	0.18	0.12, 0.24	NA	0
Contusion	3 ^{18,19,21}	0.13	0.08, 0.18	0.90	0

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.

* $P < 0.05$.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Children

The study included 7 children using eculizumab (19) and showed that all the participants achieved complete and sustained inhibition of hemolysis with a reduction in LDH to normal levels at 12 weeks. No definitive study drug-related adverse events were observed. Because PNH is a rare disease, particularly in children, studies are scarce, and the sample size is limited.

Conclusion

Considering the efficacy of eculizumab, it is a good choice for treating patients with PNH. This drug is effective at decreasing LDH levels and transfusion rates while increasing Hb levels. However, further studies are needed to explore the overall safety of eculizumab.

Kommentare zum Review

- Eine Studie war Placebo-kontrolliert, die anderen unkontrolliert.
- SR fasst Ergebnisse für Kinder und Erwachsene zusammen, nur eine Primärstudie mit pädiatrischen Patienten
- Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse nicht beschrieben; es ist fraglich, ob die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation hinreichende ähnlich sind, um eine Meta-Analyse durchzuführen
- Hohe Heterogenität gemessen an I^2 , Ursachen der Heterogenität nicht untersucht
- Keine Ausführungen zur Operationalisierung der Endpunkte in den berücksichtigten Studien; es ist unklar, ob Operationalisierungen hinreichend ähnlich sind

3.4 Leitlinien

Es wurden keine Leitlinien identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2021)
am 10.08.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Hemoglobinuria, Paroxysmal"]
2	(haemoglobinuria OR hemoglobinuria OR haemoglobulinuria or hemoglobulinuria):ti,ab,kw
3	(PNH):ti,ab,kw
4	(marchiafava* OR struebing OR strubing OR strübing) ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2016 to Aug 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.08.2021

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal [mh]
2	haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab] OR haemoglobulinuria[tiab] OR hemoglobulinuria[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) 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 study[pt] OR validation study[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

#	Suchfrage
	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]))))))))
7	(#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.08.2021

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal [mh]
2	haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab] OR haemoglobulinuria[tiab] OR hemoglobulinuria[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al.** Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(6):203-210.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-261-z

Kontaktdaten

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

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

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine erworbene hämatologische Erkrankung, die bei Kindern und Jugendlichen äußerst selten ist. Im Kindesalter tritt eine PNH in den meisten Fällen als Komplikation eines hypoplastischen Myelodysplastischen Syndroms oder einer Aplastischen Anämie auf, ebenfalls sehr seltene und schwerwiegende Knochenmarkerkrankungen im Kindesalter, auf. Der klinische Verlauf ist variabel und ist gekennzeichnet durch Hämolyse, nächtliche Hämoglobinurie, thrombotische Ereignisse, schwere Infektionen und Knochenmarkversagen(1).

Die Evidenz zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit PNH ist aufgrund (i) der Seltenheit (ii) der Variabilität des klinischen Verlaufs und (iii) des Auftretens der Erkrankung im Zusammenhang mit einer Knochenmarkerkrankung mit potentieller Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation sehr gering.

Generell orientiert sich die Therapie bei Kindern und Jugendlichen daher an den publizierten Behandlungsstandards der PNH im Erwachsenenalter (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, 2019(2)). Es gibt keine gültige von einer Fachgesellschaft konsentierete Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PNH. Die Therapie einer sekundären PNH bei Vorliegen einer schweren aplastischen Anämie oder eines myelodysplastischen Syndroms erfolgt gemäß den Therapieempfehlungen der GPOH Studie zur Schwere Aplastischen Anämie/ Myelodysplastischen Syndrom und wird im Einzelfall von der jeweiligen Studienleitung beraten. Werden die Kriterien zur allogenen Stammzelltransplantation (SZT) erfüllt, wird durch eine SZT auch die PNH mit kurativem Ansatz behandelt. Das Vorliegen der PNH wird als erkrankungsschwerend im Hinblick auf die Indikation zur Stammzelltransplantation gewertet.

Sind die Kriterien zur allogenen Stammzelltransplantation nicht erfüllt oder liegt eine primäre PNH vor, erfolgt die Therapie symptomorientiert. Bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit geringer Krankheitsaktivität wird aktuell primär abwartendes Verhalten empfohlen. Es besteht kein Standard, ob oder nach welchen Kriterien eine prophylaktische Antikoagulation erfolgen sollte. Bei symptomatischen Patienten, definiert als Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder einem thrombembolischen Ereignis,

Kontaktdaten
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):
- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden
besteht die Indikation zur Therapie. In der Regel erfolgt eine medikamentöse Therapie mit einem Inhibitor der terminalen Komplement-Kaskade. Für pädiatrische Patienten sind Eculizumab und Ravulizumab für die Behandlung der PNH zugelassen. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Patienten unter Komplementinhibition heute deutlich verlängert. Bei anzunehmender chronischer Erkrankung erfolgt die medikamentöse Therapie fortlaufend
<i>Besondere Behandlungskonstellationen:</i>
<u>Bei pädiatrischen Patienten mit thrombembolischen Ereignissen</u> besteht die Indikation zur therapeutischen Antikoagulation. Aufgrund des hohen Risikos von Rezidivthrombosen trotz einer therapeutischen Antikoagulation wird auch in diesen Fällen eine Komplementinhibition empfohlen.
<u>Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr</u> erfolgt die Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab. Die Medikamente unterscheiden sich in Bezug auf ihre Halbwertszeiten und damit in Bezug auf die Therapieintervalle der intravenösen Verabreichung. Bei einem Gewicht von 10-20 kg Körpergewicht wird Eculizumab 2 wöchentlich, Ravulizumab 4 wöchentlich intravenös appliziert. Ab einem Körpergewicht von 20 kg wird Ravulizumab 8 wöchentlich verabreicht. Aufgrund der zu erwartenden langfristigen Therapie stellen die längeren Therapieintervalle insbesondere für ältere Kinder und Jugendliche und deren Angehörige in der Regel eine signifikante Entlastung und damit Verbesserung der Lebensqualität dar. Dazu kommt, dass die Dosierung bei Ravulizumab gewichtsabhängig erfolgt, was pharmakologisch insbesondere bei der Behandlung von Kindern sinnvoll ist. Durchbruchhämolysen wurden bei der Behandlung mit Ravulizumab in klinischen Studien mit erwachsenen Patienten seltener als bei Behandlung mit Eculizumab beobachtet, so dass in dieser Patientengruppe die Therapie bevorzugt mit Ravulizumab erfolgt(2-6).
<u>Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht <10 kg Körpergewicht</u> gibt es ausschließlich für Eculizumab publizierte Dosierungsempfehlungen; daher erfolgt in dieser Patientengruppe eine Therapie mit Eculizumab, die intravenöse Therapie erfolgt hier 3 wöchentlich(7, 8).
<u>Bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität</u> besteht die Indikation zur Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab. Bezüglich der Therapieentscheidung Ravulizumab/ Eculizumab gelten die bereits aufgeführten Kriterien. Insbesondere bei Durchbruchhämolysen bei hoher Krankheitsaktivität kann eine Therapie mit Ravulizumab vorteilhaft sein.

Kontakt Daten
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):
- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden
<u>Bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden</u> , kann die Therapie mit Eculizumab fortgeführt werden oder, bei einem Gewicht >10kg Körpergewicht, auf Ravulizumab umgestellt werden. Bezüglich der Vorteile einer Umstellung bei Dauertherapie siehe unter Behandlung Patienten >10kg Körpergewicht.
Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dadurch, dass kein pädiatrischer Behandlungsstandard von einer Fachgesellschaft konsentiert und publiziert wurde, erfolgen Therapieentscheidungen individuell, nach individueller Beratung durch Experten, internistischen Hämatologen und aufgrund publizierter Empfehlungen für erwachsene Patienten (siehe beigefügt Literatur). Die Therapie erfolgt dann gemäß der Fachinformationen zu Eculizumab (Soliris®) oder Ravulizumab (Ultomiris®)(7, 8).
Literatur
1. Urbano-Ispizua A, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. Haematologica. 2017 Mar;102(3):e76-e79. Epub 2016/11/26. doi:10.3324/haematol.2016.151852. Cited in: Pubmed; PMID 27884975.
2. . https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/indexhtml .
3. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, Hillmen P, Maciejewski JP, Szer J, Lee JW, Kulasekararaj AG, Volles L, Damokosh AI, Ortiz S, Shafner L, Liu P, Hill A, Schrezenmeier H. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):230-237. Epub 2020/01/18. doi:10.3324/haematol.2019.236877. Cited in: Pubmed; PMID 31949012.
4. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez Fernandez FA, Gaya A, Ojeda Gutierrez E, Piatek CI, Mitchell L, Usuki K, Bosi A, Brodsky RA, Ogawa M, Yu J, Ortiz S, Roth A, Lee JW, Peffault de Latour R. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. Eur J Haematol. 2021 Mar;106(3):389-397. Epub 2020/12/11. doi:10.1111/ejh.13564. Cited in: Pubmed; PMID 33301613.
5. Lee SE, Lee JW. Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Expert Opin Drug Saf. 2021 Feb;20(2):171-179. Epub 2020/12/01. doi:10.1080/14740338.2021.1857723. Cited in: Pubmed; PMID 33249943.

Kontaktdaten Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): - bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, - bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden
6. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, Ojeda Gutierrez E, Martens C, Sparling A, Webster KA, Cella D, Tomazos I, Ogawa M, Piatek CI, Wells R, Sicre de Fontbrune F, Roth A, Mitchell L, Hill A, Kaiser K. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. PLoS One. 2020;15(9):e0237497. Epub 2020/09/05. doi:10.1371/journal.pone.0237497. Cited in: Pubmed; PMID 32886668. 7. Fachinformation Soliris. Stand Mai 2020. 8. Fachinformation Ultomiris, Stand September 2021