

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-203 Ravulizumab

Stand: Oktober 2019

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

Ravulizumab

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Nicht zutreffend.

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-203 (Ravulizumab)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

2 Systematische Recherche

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

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

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

Es liegen keine Beschlüsse vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

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

Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Spezifische Therapie

Komplement-vermitteltes HUS

Empfehlung (Empfehlungsgrad)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referenzen aus Leitlinien

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.08.2019

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.08.2019

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

Referenzen

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