

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Zudem wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

Der pU folgt der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder

einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU vorgelegte Daten

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Diese beziehen sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren (komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten).

Zu Ravulizumab schließt der pU die beiden laufenden, 1-armigen, multizentrischen Zulassungsstudien 311 und 312 ein. Die Studie 311 umfasste 58 erwachsene komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten mit aHUS. In die Studie 312 wurden an aHUS erkrankte Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ab einem Körpergewicht von 5 kg in 2 Kohorten eingeschlossen. Kohorte 1 bildeten 21 komplementinhibitor-naive Patientinnen und Patienten. In Kohorte 2 wurden 10 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor für mindestens 90 Tage eine Behandlung mit Eculizumab erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen hatten. Bei den Patientinnen und Patienten beider Studien musste während des Screenings oder bis zu 28 Tage zuvor eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) vorliegen. Diese wurde anhand definierter Laborparameter bestimmt.

Zu Eculizumab schließt der pU die 1-armigen, multizentrischen Studien C10-003 und C10-004 mit 41 Erwachsenen bzw. 22 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg mit aHUS ein. Für einen Studieneinschluss musste eine TMA basierend auf definierten Laborparametern vorliegen.

Die Behandlung mit Ravulizumab in der Studie 311 und die Behandlung mit Eculizumab in den Studien C10-003 und C10-004 erfolgte jeweils gemäß der jeweiligen Fachinformation. In der Studie 312 erfolgte die Gabe von Ravulizumab weitgehend gemäß der Fachinformation. Unterstützende Maßnahmen wurden in unterschiedlichem Umfang in allen 4 Studien durchgeführt.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU betrachtet pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten separat. In den Vergleich mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten gehen die Studien 312 und C10-003 ein, der Vergleich mit erwachsenen Patientinnen und Patienten umfasst die Studien 311 und C10-004.

Obgleich die vom pU vorgelegten Studien insgesamt der Fragestellung entsprechen, fehlen teilweise Informationen zur Vergleichbarkeit innerhalb der pädiatrischen bzw. erwachsenen Patientenpopulationen. Unterschiede bestehen z. B. im Einsatz von Plasmatherapie: Während in den Studien mit Ravulizumab eine Plasmatherapie im Rahmen der Studienbehandlung nicht erlaubt war, erhielt ein Teil der Patientinnen und Patienten in den Eculizumab-Studien eine solche Behandlung.

Der pU vergleicht die Ergebnisse der einzelnen Studienarme sowohl für die pädiatrischen wie auch für die erwachsenen Patientinnen und Patienten zunächst deskriptiv. Um für Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt der pU über den „deskriptiven Vergleich“ hinaus für beide Populationen jeweils einen Vergleich der 1-armigen Studien anhand selektierter Patientencharakteristika mittels Propensity-Score-Matching durch. Diese Auswertungen legt er nicht für alle von ihm betrachteten Endpunkte vor, u. a. fehlen sie für die UE-Endpunkte. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab zieht der pU für die UE-Endpunkte den deskriptiven Vergleich und für die Endpunkte auf Nutzenseite die Vergleiche nach Propensity-Score-Matching (Auswertungszeitpunkt zum Ende der initialen Evaluationsperiode, Woche 26) heran.

Beim Vergleich der Studien mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten, 312 und C10-003, zeigt sich bei keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Beim Vergleich der Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, 311 und C10-004, sind einzelne beobachtete statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab in keinem Fall groß genug, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnten.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab.

Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.</p> <p>aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.