

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 30.09.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die 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)

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
pädiatrische Patientinnen und 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 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden ^b	Eculizumab ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6-monatiger Behandlung mit Eculizumab klinisch stabil sind, zwar in 2 Kohorten getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten separat für die beiden Fragestellungen 1 und 2 vorgenommen. Die Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet beträgt 24 Wochen.

Studienpool und Studiendesign

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Mangels direkt vergleichender RCTs legt der pU die beiden 1-armigen Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und M07-005 mit Eculizumab als Intervention vor. Die Ergebnisse der beiden Studien stellt der pU in seinem Dossier rein deskriptiv gegenüber.

Der Vergleich beider Studien ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Da die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab in der Regel als Langzeittherapie erfolgt, wird für die vorliegenden Fragestellungen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig angesehen. In der Studie M07-005 mit Eculizumab wurden die Patientinnen und Patienten nur über 12 Wochen behandelt. Die Behandlungsdauer in der Studie M07-005 ist damit 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.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH

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

liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und 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	Zusatznutzen nicht belegt
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden ^b	Eculizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.