

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.

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
1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d}
2	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis	Eculizumab ^{d, e, f}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. In den vorliegenden Leitlinie werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. In einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
 c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.
 d. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.
 e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Eskalationstherapie infrage kommt und Cyclophosphamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Basistherapeutikum darstellt.
 f. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern erforderlich, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Im Interventions- und Vergleichsarm sollten vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und benennt für Fragestellung 1 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe und für Fragestellung 2 Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt

Ergebnisse

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT ALXN1210-MG-306 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung CHAMPION genannt). Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 1 keine zusätzliche relevante RCT für den direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zur Behandlung mit Ravulizumab. Die Studie ist unterteilt in eine 26-wöchige randomisierte kontrollierte Studienphase, an die sich eine offene Extensionsphase (bis zu 2 Jahre) anschließt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste mindestens 6 Monate vor dem Screening gestellt und zudem u. a. durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein.

In die Studie CHAMPION wurden insgesamt 175 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Ravulizumab ± Hintergrundtherapie oder Placebo ± Hintergrundtherapie zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ravulizumab durch Gabe einer gewichtsabhängigen Initialdosis an Tag 1, gefolgt von einer gewichtsabhängigen Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Ravulizumab entspricht bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung jedoch nicht vorgeschrieben.

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden. Für Cholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Vorgehen des pU

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Teilpopulation der Studie CHAMPION heran, die aus Sicht des pU Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung umfasst (nachfolgend als nicht refraktäre Teilpopulation bezeichnet). Der pU berücksichtigt in der nicht refraktären Teilpopulation Patientinnen und Patienten, die mit nur 1 Immunsuppressivum behandelt wurden und keine chronische Behandlung (mindestens alle 3 Monate) mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese / Plasmaaustausch erhielten, oder die kein Immunsuppressivum innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening erhielten. Immunsuppressiva umfassten dabei

Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat, sowie Cyclophosphamid oder Rituximab in der Vorbehandlung. Insgesamt ordnet der pU nach dieser Definition 66 Patientinnen und Patienten der nicht refraktären Teilpopulation zu (38 % der Studienpopulation; Interventionsarm: n = 37; Vergleichsarm: n = 29).

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei werden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus als geeignete Komparatoren erachtet. Gemäß G-BA wird in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.

Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung ist in der Studie nicht vorgesehen

Zwar war die Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (inklusive oralen Kortikosteroiden) als Hintergrundtherapie in der Studie CHAMPION möglich, jedoch nur, sofern die Patientinnen und Patienten den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe bereits vor Beginn der Studie und in stabiler Dosis erhalten hatten. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Auch zu Studienbeginn war eine Optimierung der Hintergrundtherapie gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, stand demnach in der Studie nicht zur Verfügung. Auch Dosisanpassungen zur Optimierung der Therapie waren in der Studie nicht vorgesehen.

Vorliegende Angaben stellen adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage

Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten, zur Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie zu Therapieanpassungen im Studienverlauf legt der pU ausschließlich für die Studienpopulation vor, nicht jedoch für die von ihm für Fragestellung 1 herangezogene Teilpopulation (Interventionsarm: n = 37; Vergleichsarm: n = 29). Damit lässt

sich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht beurteilen. Die für die Studienpopulation (Interventionsarm: n = 86; Vergleichsarm: n = 89) der Studie CHAMPION vorliegenden Angaben stellen die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Teilpopulation allerdings infrage.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Angaben zur Studienpopulation ist zu vermuten, dass ein relevanter Anteil entweder keinen der von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Wirkstoffe oder ausschließlich eine symptomatische Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren erhielt. Inwiefern dies für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung in der Studie als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden kann, diskutiert der pU im Dossier nicht. In der vorliegenden Indikation stellt – unabhängig von einer symptomatischen Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren – die Gabe von Glukokortikoiden in Kombination mit steroidsparendem Azathioprin eine gängige Therapie dar. Warum für die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation bzw. nicht refraktären Teilpopulation ggf. eine bestimmte Therapie (z. B. mit Immunsuppressiva) oder auch eine Optimierung der verabreichten Wirkstoffe nicht infrage kam (z. B. aufgrund von fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten), geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

Bei Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung, die nach Angabe des pU in der von ihm herangezogenen Teilpopulation berücksichtigt werden, ist jedoch wie zuvor beschrieben und unter Berücksichtigung der MG-ADL-Werte von im Mittel etwa 9 bis 10 Punkten zu Studienbeginn davon auszugehen, dass grundsätzlich noch Möglichkeiten für eine weitere Optimierung der Therapie bestehen. Es ist somit für die vorliegende Nutzenbewertung davon auszugehen, dass zumindest für einen Teil der vom pU vorgelegten Population mit weiterer Optimierung der Therapie eine bessere Kontrolle der Symptomatik hätte erreicht werden können. Insgesamt erfolgte jedoch im Verlauf der randomisierten kontrollierten Studienphase nur in Einzelfällen eine Therapieanpassung durch Dosisanpassungen oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe.

Zusammenfassend ist auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen fraglich, ob bei den Patientinnen und Patienten in der nicht refraktären Teilpopulation eine unzureichende Therapie fortgeführt wurde, oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung möglich gewesen wären. Damit bleibt unklar, ob im Vergleichsarm für diese Patientinnen und Patienten mit der verabreichten Hintergrundtherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Insgesamt deuten die vorliegenden Angaben auf eine potenzielle Untertherapie im Vergleichsarm der Studie CHAMPION hin. Damit sind die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Ergebnisse zu

Endpunkten der Kategorie Morbidität potenziell zum Vorteil von Ravulizumab verzerrt. Beispielsweise liegen die beobachteten Effekte für den Morbiditätsendpunkt MG-ADL (in der relevanten Operationalisierung: Verbesserung um ≥ 4 Punkte entsprechend 15 % der Skalenspannweite) nicht in einer deutlichen Größenordnung und könnten damit potenziell allein durch eine Untertherapie im Vergleichsarm zustande gekommen sein.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung für erwachsene Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Fragestellung 2 identifiziert.

Der pU legt daher im Dossier einen indirekten Vergleich für die Bewertung von Ravulizumab gegenüber Eculizumab basierend auf der von ihm identifizierten Studie CHAMPION zu Ravulizumab und der Studie ECU-MG-301 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung REGAIN genannt) zu Eculizumab vor.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – indirekter Vergleich basierend auf den Studien CHAMPION und REGAIN

Studie CHAMPION

Die Studie CHAMPION wurde vom pU auch zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 1 herangezogen und bereits im vorherigen Abschnitt der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zur Behandlung mit Eculizumab über 26 Wochen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste u. a. durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre Erkrankung aufweisen, die gemäß Studienprotokoll folgendermaßen definiert war:

- fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva
oder
- ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.

Immunsuppressiva umfassten dabei u. a. Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid.

In die Studie REGAIN wurden insgesamt 126 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Eculizumab \pm Hintergrundtherapie oder Placebo \pm Hintergrundtherapie zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Eculizumab durch Gabe einer Initialdosis, gefolgt von einer Erhaltungsdosis. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Eculizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation.

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden. Für Cholinesterase-

Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Vorgehen des pU

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab vor. Für diesen Vergleich wurden vor Berechnung des Behandlungseffekts die zugrunde liegenden Effekte in den Studien zu Intervention und Vergleichstherapie auf Grundlage gewichteter patientenindividueller Daten nach der auf Propensity Scores basierenden Inverse Probability Weighting (IPW)-Methode berechnet. Anschließend wurde ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Zudem liegen in Modul 5 des Dossiers 2 weitere Analysen zum indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo vor: Bei der einen Analyse wurden vor Berechnung des Behandlungseffekts die zugrunde liegenden Effekte in der Studie mit der Intervention auf Grundlage gewichteter patientenindividueller Daten nach der Methode eines matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) berechnet. Bei der anderen Analyse erfolgte vor Berechnung des Behandlungseffekts keine Gewichtung der patientenindividuellen Daten (vom pU als „unadjustiert“ bezeichnet). Für alle vorgelegten Auswertungen zieht der pU aufseiten der Intervention sowie der Vergleichstherapie jeweils die Studienpopulation der Studien CHAMPION und REGAIN heran.

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass auf der Interventionsseite im Gegensatz zur Vergleichsseite in relevantem Umfang auch Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung eingeschlossen wurden, die nicht von der vorliegenden Fragestellung 2 umfasst sind. Daraus ergeben sich – wie nachfolgend näher erläutert wird – Unterschiede zwischen den Studienpopulationen bezüglich der Refraktärität. Dieses Merkmal wird allerdings in keiner der Auswertungen des pU berücksichtigt.

Indirekter Vergleich umfasst aufseiten der Intervention in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung

Für den indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab über den Brückenkomparator Placebo zieht der pU auf beiden Seiten des Vergleichs für seine Analysen jeweils die Studienpopulation der Studie CHAMPION bzw. REGAIN heran. Für die Studie REGAIN zur Behandlung mit Eculizumab umfasst die Studienpopulation gemäß Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. In der Studie CHAMPION gab es gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien jedoch keine Einschränkung hinsichtlich der Refraktärität der Erkrankung. Die Studienpopulation der Studie CHAMPION umfasst – gemäß Vorgehen des pU für Fragestellung 1 – in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten (38 %) mit nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. Damit bildet die Studienpopulation zum einen nicht die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 2 ab. Zum anderen kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs vorliegt. Unabhängig davon, ob das methodische Vorgehen des pU bei der Berechnung der indirekten Vergleiche angemessen ist, wurden die Unterschiede der Populationen hinsichtlich der Refraktärität in keiner der vorgelegten Analysen berücksichtigt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung für erwachsene Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung 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
1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis	Eculizumab ^{d, e, f}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. In den vorliegenden Leitlinie werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. In einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.

d. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.

e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Eskalationstherapie infrage kommt und Cyclophosphamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Basistherapeutikum darstellt.

f. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern erforderlich, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Im Interventions- und Vergleichsarm sollten vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.