

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 05.06.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind ^b	Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der NMOSD sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen gemäß G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass der Wirkstoff Ravulizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll und nicht im Rahmen einer Schubtherapie.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AQP4: Aquaporin-4; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung der NMOSD sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt sind. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen gemäß G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechend Tabelle 2 ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie (inklusive Inebilizumab), noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht insofern den Einschlusskriterien des pU, als dieser Studien mit einer geringfügig abweichenden Mindestdauer von 26 Wochen berücksichtigt.

Ergebnisse

Die Informationsbeschaffung des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Es liegen erhebliche Mängel vor. Insgesamt kann nicht sichergestellt werden, dass die Informationsbeschaffung des pU geeignet ist, alle relevante Studien im Anwendungsgebiet zu identifizieren.

Durch die Überprüfung wurde keine Studie zum direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Der pU legt ebenfalls keine direkt vergleichende Studie mit Ravulizumab vor.

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien mittels Propensity-Score-Verfahren vor. Zusätzlich legt der pU einen Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab als auch Satralizumab über eine Netzwerk-Metaanalyse vor. Er identifiziert für die Vergleiche aufseiten der Intervention die Studie

ALXN1210-NMO-307, auf der Vergleichsseite für Eculizumab die Studie ECU-NMO-301 und für Satralizumab die beiden Studien SAKuraSky und SAKuraStar.

Ungeachtet der Mängel der Informationsbeschaffung und der potenziellen Unvollständigkeit des vom pU berücksichtigten Studienpools sind die vorgelegten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie ALXN1210-NMO-307

Die Studie ALXN1210-NMO-307 ist eine noch laufende extern placebokontrollierte, offene Studie, deren Rekrutierung abgeschlossen ist. Bei dieser Studie handelt es sich um ein 1-armiges Ravulizumab-Behandlungsdesign, bei dem der Placeboarm der Studie ECU-NMO-301, für die der pU ebenfalls Sponsor war, als externe Placebokontrolle verwendet wurde. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich zunächst ausschließlich auf den Ravulizumabarm.

Eingeschlossen wurden 58 erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, diagnostiziert gemäß den internationalen Konsenskriterien für NMOSD von 2015. Die Patientinnen und Patienten mussten AQP4-Antikörper-seropositiv sein und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 1 Schub erlitten haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Score ≤ 7 aufweisen. Eine Impfung gegen Meningokokken-Infektionen innerhalb der letzten 3 Jahre oder spätestens zu Beginn der Studienmedikation war erforderlich. Bei Impfung innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation musste eine angemessene Antibiotika-Prophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung erfolgen.

Die Behandlung mit Ravulizumab erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine immunsuppressive Hintergrundtherapie mit Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese vor Studienbeginn für einen bestimmten Zeitraum je nach Wirkstoff in stabiler Dosis erhalten haben und während der Studie stabil fortführen. Eine Anpassung der Dosierung oder des Regimes sollte in den ersten 106 Wochen nicht erfolgen. Die Behandlung von Schüben war in der Studie im Ermessen der Prüferin / des Prüfers erlaubt. Zu Studienbeginn erhielt knapp die Hälfte aller Patientinnen und Patienten eine immunsuppressive Hintergrundtherapie.

Die Studie ist unterteilt in eine bereits abgeschlossene primäre Behandlungsphase und eine sich anschließende Extensionsphase (bis zu 2 Jahre oder bis zur Zulassung). Das Ende des primären Behandlungszeitraums war – abhängig vom Auftreten von 2 bestätigten Schüben im Ravulizumabarm – auf 26 Wochen bzw. 50 Wochen festgelegt. Da bei keiner Patientin und keinem Patienten während der Studie ein bestätigter Schub in der Studie festgestellt wurde,

endete die primäre Behandlungsphase als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die 50. Studienwoche abgeschlossen oder zuvor abgebrochen hatten. Die vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt am Ende dieser primären Behandlungsphase.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum 1. bestätigten Schub und die Schubrisikoreduktion. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Externer Placeboarm

Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um ein 1-armiges Studiendesign, bei dem der Placeboarm der randomisierten doppelt verblindeten Eculizumab-Studie ECU-NMO-301 als externe Placebokontrolle verwendet wurde. Eine RCT gegen Eculizumab wurde vom pU als nicht durchführbar erachtet, da aus Sicht des pU dafür eine sehr große Stichprobe erforderlich sei.

Studie ECU-NMO-301

Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie.

Eingeschlossen wurden 143 erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, diagnostiziert gemäß den internationalen Konsenskriterien für Neuromyelitis-optica (NMO) von 2006 oder den NMOSD-Kriterien von 2007.

Die Patientinnen und Patienten mussten AQP4-Antikörper-seropositiv sein und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 2 Schübe oder innerhalb 24 Monate vor Studieneinschluss mindestens 3 Schübe erlitten haben mit mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Studieneinschluss. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen EDSS-Score ≤ 7 aufweisen. Alle Patientinnen und Patienten mussten mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gegen Meningokokken geimpft worden sein. Bei Impfung innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation musste eine angemessene Antibiotika-Prophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung erfolgen.

Die in die Studie ECU-NMO-301 eingeschlossenen 143 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Eculizumab \pm Hintergrundtherapie (N = 96) oder Placebo \pm Hintergrundtherapie (N = 47) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem EDSS-Score (≤ 2.0 , vs. ≥ 2.5 bis ≤ 7) zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach der vorherigen – zur Schubprävention eingesetzten – immunsuppressiven Hintergrundtherapie bzw. Hintergrundtherapie-Status (therapienaiv vs. fortgeführte Hintergrundtherapie seit dem letzten Schub vs. Änderungen der Hintergrundtherapie seit dem letzten Schub).

Die Behandlung mit Eculizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß der Fachinformation.

Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine immunsuppressive Hintergrundtherapie mit Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese vor Studienbeginn in stabiler Dosis erhalten haben und während der Studie stabil fortführen. Eine Anpassung der Dosierung oder des Regimes sollte nicht erfolgen. Die Behandlung von Schüben war in der Studie im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes erlaubt. Zu Studienbeginn erhielt gut 3 Viertel aller Patientinnen und Patienten eine immunsuppressive Hintergrundtherapie.

Die Patientinnen und Patienten beendeten die Studie, wenn sie einen von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt festgestellten Schub erlitten. Die Studie sollte beendet werden sobald bei 24 Patientinnen oder Patienten ein bestätigter Schub aufgetreten war.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum 1. bestätigten NMOSD-Schub. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studien SAKuraSky und SAKuraStar

Die Studien SAKuraSky und Studie SAKuraStar sind jeweils abgeschlossene, doppelblinde, RCTs zum Vergleich von Satralizumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit NMOSD. Die NMOSD Diagnose erfolgte in beiden Studien gemäß den internationalen Konsenskriterien für NMO von 2006 oder den NMOSD-Kriterien von 2007. Weitere Angaben zum Studiendesign der Studie SAKuraSky und SAKuraStar können der Nutzenbewertung des G-BA von Satralizumab entnommen werden.

Die Patientinnen und Patienten konnten in beiden Studien sowohl AQP4-Antikörper-seropositiv als auch -seronegativ sein. Für den Vergleich zieht der pU die Teilpopulation der AQP4-Antikörper-seropositiven Patientinnen und Patienten heran. Dies entspricht in der Studie SAKuraSky im Interventionsarm 41 Patientinnen und Patienten und im Placeboarm 23 Patientinnen und Patienten. In der Studie SAKuraStar sind 27 bzw. 28 Patientinnen und Patienten AQP4-Antikörper-seropositiv. Dies entspricht in beiden Studien ca. 2 Drittel der jeweiligen Gesamtpopulation.

In der Studie SAKuraSky mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 2 Schübe in den 24 Monaten vor Studieneinschluss erlitten haben, 1 Schub davon innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss. In der Studie SAKuraStar mussten die Patientinnen und Patienten 1 Schub innerhalb 12 Monate vor Studieneinschluss erlitten haben.

Die Behandlung mit Satralizumab im Interventionsarm beider Studien erfolgte gemäß der Fachinformation.

In der Studie SAKuraSky mussten die Patientinnen und Patienten zudem zu Studienbeginn eine immunsuppressive Hintergrundtherapie in stabiler Dosis erhalten. Die entsprechende Dosis durfte während des Studienverlaufs nicht abgeändert werden und sollte über den gesamten Studienverlauf weiter verabreicht werden. In der Studie SAKuraStar war eine immunsuppressive Hintergrundtherapie zu Studienbeginn nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt beider Studien war die Zeit bis zum Auftreten eines bestätigten Schubes.

Vorgehen des pU

Um den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, legt der pU 2 unterschiedliche Vergleiche vor:

Vergleich mittels eines Propensity-Score-Verfahrens

Diesen Vergleich legt der pU für den Vergleich von Ravulizumab (Studie ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (Studie ECU-NMO-301) aufgrund der Verfügbarkeit patientenindividueller Daten aus beiden Studien vor.

Der pU führt 2 unterschiedliche Analysen unter Verwendung von Propensity-Score-Verfahren durch. Dies ist zum einen eine Analyse, in der die Patientinnen und Patienten basierend auf dem Propensity Score in 2 Gruppen (\leq Median oder $>$ Median) stratifiziert werden, zum anderen eine gewichtete Analyse nach einer stabilisierten Inverse Probability of Treatment Weights (sIPTW)-Adjustierung. In die Propensity-Score-Berechnung gehen nach Angaben des pU 6 Confounder als Variablen ein.

Vergleich mittels bayesscher Netzwerk-Metaanalyse

Diesen Vergleich legt der pU für den Vergleich von Ravulizumab (Studie ALXN1210-NMO-307) gegenüber Eculizumab (Studie ECU-NMO-301) und Satralizumab (Studien SAKuraStar und SAKuraSky) vor.

Für die Netzwerk-Metaanalyse bildet der pU zunächst eine 3-armige Studie aus den patientenindividuellen Daten der Ravulizumab-Gruppe (Studie ALXN1210-NMO-307) sowie der Eculizumab- und Placebogruppe der RCT ECU-NMO-301. In dieser 3-armigen Studie fungiert der Placeboarm der Eculizumab-Studie als externer Placeboarm für die Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Über den Placeboarm dieser 3-armigen Studie ermöglicht der pU eine Netzwerkverbindung zum Wirkstoff Satralizumab, für den 2 placebokontrollierte RCTs vorliegen (SAKuraStar und SAKuraSky).

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren (Ravulizumab vs. Eculizumab)

Insgesamt ist die Methodik und das Vorgehen des pU (Positivität, Auswahl der Confounder, die Entscheidungsstruktur für die Auswahl der Propensity-Score-Verfahren sowie die Darstellung der Ergebnisse) unzureichend:

- **Mangelnde Positivität:** Gemäß der Festlegung des G-BA stellt Eculizumab ausschließlich für Patientinnen und Patienten ab dem 2. Schub eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. In der Ravulizumab-Behandlungsgruppe der Studie ALXN1210-NMO-307, die der pU für das Propensity-Score-Verfahren heranzieht, sind jedoch auch Patientinnen und Patienten mit nur 1 Schub eingeschlossen worden. Für diese Patientenpopulation kommt die Gabe von Eculizumab nicht infrage und diese hätte somit für den Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab ausgeschlossen werden müssten. In die Propensity-Score-Analysen des pU gehen jedoch alle Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Studie ein.
- **Fehlende Adressierung von Unterschieden zwischen der Ravulizumab- und Eculizumab-Studie:** In der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) und der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301) wurden unterschiedliche Diagnosekriterien für die NMOSD-Diagnose und unterschiedliche Einschlusskriterien für die Anzahl der vorangegangenen Schübe zugrunde gelegt. Der pU wendet für den nicht randomisierten Vergleich auf Basis individueller Patientendaten keine einheitlichen Ein- und Ausschlusskriterien auf die Populationen der einzelnen Studien an und hat mögliche Verzerrungen durch diese Unterschiede nicht diskutiert. Entsprechend zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der vom pU betrachteten Studien (z. B. eine höhere jährliche Schubrate im Eculizumab-Arm zu Studienbeginn). Für die Art vorangegangener Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Studieneinschluss zeigen sich ebenfalls teils deutliche Unterschiede zwischen der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) und der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301). Des Weiteren war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine immunsuppressive Hintergrundtherapie erhielten in der Ravulizumab-Studie geringer als in der Eculizumab-Studie. Zusammenfassend weisen die Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301 (sowohl der Eculizumabarm als auch der Placeboarm) eine höhere Krankheitslast auf als Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe.
- **Ein vorab erstelltes Studienprotokoll inklusive Analyseplan und Prädefiniton einer Entscheidungsstruktur für die in der Nutzenbewertung vorgelegten Analysen mittels Propensity-Score-Verfahren fehlt.**
- **Fehlende Angaben zum Vorgehen bei der Auswahl der 6 Confounder, die nach Angaben des pU als Variablen in die Propensity-Score-Berechnung eingehen.**

- Die Confounder-Auswahl erscheint unvollständig. So wurde vom pU z. B. die Art der Schübe, der Schweregrad vorangegangener Schübe oder bestehende Begleiterkrankungen nicht als Confounder berücksichtigt.
- Es liegen in Modul 4 A nur Ergebnisse zu einem der beiden vom pU genannten Propensity-Score-Analysen vor.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten daher nicht interpretierbar und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse

Für den Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse zieht der pU aufseiten von Ravulizumab eine Studie heran (Studie ALXN1210-NMO-307), in der Ravulizumab mit einem externen Placeboarm aus der Eculizumab-Zulassungsstudie (Studie ECU-NMO-301) verglichen wird. Der pU hat die Einschlusskriterien für die Ravulizumab-Behandlungsgruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 nicht vollständig an die Eculizumab-Studie ECU-NMO-301 angepasst. Das führt dazu, dass die Patientinnen und Patienten im externen Placeboarm im Vergleich zum Ravulizumabarm eine höhere Krankheitslast aufweisen.

In die Analysen des pU gehen die Daten der Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung der Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien ein. Da somit unterschiedliche Patientenpopulationen betrachtet werden, ist der Effekt, der sich im Vergleich des Ravulizumab-Behandlungsarm mit dem externen Placeboarm ergibt, nicht aussagekräftig. Dieser nicht aussagekräftige Vergleich der Ravulizumab-Behandlungsgruppe mit dem externen Placeboarm ist aufseiten von Ravulizumab die einzige vom pU für die Netzwerk Metaanalyse vorgelegte Evidenz zu Ravulizumab.

Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Satralizumab-Studien (SAkuraSky und SAkuraStar) zu denen der Ravulizumab- und Eculizumab-Studie lässt sich aufgrund fehlender bzw. unzureichenden Angaben für die Satralizumab-Studien nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilen.

Zusammenfassend sind die aus diesem Netzwerk insgesamt hervorgehenden Ergebnisse für die Vergleiche (Ravulizumab vs. Eculizumab; Ravulizumab vs. Satralizumab) für die Nutzenbewertung insgesamt nicht interpretierbar.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die positiv für AQP4-Antikörper sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind ^b	Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der NMOSD sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen gemäß G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b Es wird davon ausgegangen, dass der Wirkstoff Ravulizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll und nicht im Rahmen einer Schubtherapie.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AQP4: Aquaporin-4; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.