

Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light grey, and the segments to the right are dark blue and light blue.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-50

Version: 1.0

Stand: 08.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1629

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.06.2023

Interne Projektnummer

A23-50

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Dr. med Markus Ebke, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, DIAKOVERE DKH Henriettenstift, Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von Herbert Temmes beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. für die Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Nadia Abu Rajab
- Benjamin Becker
- Simone Heß
- Maximilian Kind
- Prateek Mishra
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Ravulizumab, Neuromyelitis Optica, Nutzenbewertung, NCT04201262

Keywords

Ravulizumab, Neuromyelitis Optica, Benefit Assessment, NCT04201262

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ravulizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.17
I 3.1.1 Evidenz zu Ravulizumab.....	I.17
I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.19
I 3.1.2.1 Evidenz zu Eculizumab	I.19
I 3.1.2.2 Evidenz zu Satralizumab.....	I.20
I 3.2 Vorgehen des pU	I.21
I 3.2.1 Vergleich einzelner Arme mittels Propensity Score (Ravulizumab vs. Eculizumab).....	I.21
I 3.2.2 Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse	I.22
I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.23
I 3.3.1 Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren (Ravulizumab vs. Eculizumab)	I.23
I 3.3.2 Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse	I.28
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.30
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.31
I 6 Literatur	I.32
I Anhang A Suchstrategien.....	I.34
I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien	I.35
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.42

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab	I.5
Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab	I.14
Tabelle 5: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.31
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab.....	I.35
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab	I.37
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien	I.39

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AQP4	Aquaporin-4
BSG	Bundessozialgericht
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NMO	Neuromyelitis-optica
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 4 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ravulizumab und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 12.05.2023)
- bibliografische Recherche zu Ravulizumab (letzte Suche am 25.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ravulizumab (letzte Suche am 11.05.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ravulizumab (letzte Suche am 12.05.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 25.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.05.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.05.2023)

Die Informationsbeschaffung des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe: Beispielsweise stellt der pU für die Interventionsseite (Ravulizumab) lediglich die Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten vergleichenden Studien dar. Unklar bleibt, ob die Suchergebnisse auch für RCTs zu Ravulizumab gesichtet wurden. Eine Darstellung der Informationsbeschaffung zu randomisierten kontrollierten Studien mit Ravulizumab erfolgt nicht.

Die Recherche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in bibliografischen Datenbanken limitiert der pU hingegen auf randomisiert kontrollierte Studien. Zudem sind die Angaben zu den ein- bzw. ausgeschlossenen Studien widersprüchlich. So gibt der pU bei Darstellung der bibliografischen Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Flussdiagramm an (Modul 4 A, Abbildung 4-11), 48 Publikationen im Volltext gesichtet zu haben. Davon wurden vom pU 29 Publikationen nach Sichtung ausgeschlossen und 10 Publikationen (zu 9 Studien) eingeschlossen. Es bleibt unklar, um welche Publikationen bzw. Studien es sich bei den verbleibenden 9 Publikationen handelt.

Darüber hinaus setzt der pU bei der Suche in Studienregistern (sowohl für Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie) in dem Studienregister ClinicalTrials.gov den booleschen Operator „OR“ in Kleinschreibung ein. Dies wird von der Suchoberfläche nicht wie beabsichtigt umgesetzt. Bei korrekter Verwendung des booleschen Operators „OR“ werden

zusätzliche Treffer generiert. Dadurch ist es nicht sichergestellt, dass vom pU alle potenziell relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert wurden.

Insgesamt ist nicht gewährleistet, dass durch die Informationsbeschaffung des pU alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden.

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 27.06.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

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.

Der pU legt daher 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 [2-5], auf der Vergleichsseite für Eculizumab die Studie ECU-NMO-301 [6-9] und für Satralizumab die beiden Studien SAKuraSky [10] und SAKuraStar [10,11].

Ungeachtet der oben beschriebenen 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.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

I 3.1.1 Evidenz zu Ravulizumab

Studie ALXN1210-NMO-307

Die Studie ALXN1210-NMO-307 ist eine noch laufende extern placebokontrollierte, offene Studie, deren Rekrutierung abgeschlossen ist (siehe Tabelle 6 in I Anhang B). Bei dieser Studie handelt es sich um ein 1-armiges Ravulizumab-Behandlungsdesign, bei dem der Placeboarm der Studie ECU-NMO-301 (siehe weiter unten und Abschnitt I 3.1.2.1), 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 [12]. 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) ≤ 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[13].

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 Prüffärztin / des Prüfarztes erlaubt. Zu Studienbeginn erhielt knapp die Hälfte aller Patientinnen und Patienten eine immunsuppressive Hintergrundtherapie. Für weitere Details bezüglich erlaubter und nicht-erlaubter Begleitbehandlungen siehe Tabelle 7 in I Anhang B.

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.

Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass es sich bei der NMOSD um eine sehr seltene Erkrankung mit irreversiblen Schäden in Folge von Schüben handelt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab sei daher in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden aus

ethischen Gründen eine extern placebokontrollierte, offene klinische Studie durchgeführt worden. Nach Angaben des pU wurde die Ravulizumab-Studie dabei auf Basis der Eculizumab-Studie konzipiert, um einen Vergleich des Ravulizumabarms mit der Placebogruppe der Eculizumab-Studie zu ermöglichen. Zusätzlich sollten adjustierte Vergleiche mittels Propensity-Score-Verfahren als Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Eine RCT gegen Eculizumab wurde vom pU als nicht durchführbar erachtet, da aus Sicht des pU dafür eine sehr große Stichprobe erforderlich sei.

I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

I 3.1.2.1 Evidenz zu Eculizumab

Studie ECU-NMO-301

Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie (siehe Tabelle 6 in I Anhang B).

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 [14,15] (siehe auch Abschnitt I 3.3.1).

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 [16].

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. Für weitere Details bezüglich erlaubter und nicht-erlaubter Begleitbehandlungen siehe Tabelle 7 in I Anhang B.

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.

I 3.1.2.2 Evidenz zu Satralizumab

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 [14,15] (siehe auch Abschnitt I 3.3.2). Weitere Angaben zum Studiendesign der Studie SAKuraSky und SAKuraStar können der Nutzenbewertung des G-BA von Satralizumab [17] 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 [18].

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.

I 3.2 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.
- 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.

I 3.2.1 Vergleich einzelner Arme mittels Propensity Score (Ravulizumab vs. Eculizumab)

Für den Vergleich einzelner Arme mittels Propensity Score zieht der pU die Ravulizumab-Behandlungsgruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 und die Eculizumab-Behandlungsgruppe der Studie ECU-NMO-301 heran (siehe Abschnitt I 3.1.1 und I 3.1.2.1). Für beide Studien lagen dem pU patientenindividuelle Daten vor.

Um potenzielle Verzerrungen zu berücksichtigen, die sich aus Unterschieden in den Studiendesigns und zufälligen Unterschieden bei der Rekrutierung ergaben, gibt der pU an, 2 unterschiedliche Analysen unter Verwendung von Propensity-Score-Verfahren durchzuführen.

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.

Nach Angaben des pU gehen die nachfolgenden 6 Confounder als Variablen in die Propensity-Score-Berechnung ein:

- geografische Region
- Geschlecht
- Alter bei der ersten Dosis
- Einnahme von immunsuppressiver Therapie
- EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline
- bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening

Der pU legt für diesen Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren Ergebnisse zu verschiedenen Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

I 3.2.2 Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse

Um die relativen Behandlungseffekte zwischen Ravulizumab, Eculizumab und Satralizumab abzuschätzen, führt der pU einen Vergleich mittels bayesscher Netzwerk-Metaanalyse durch.

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; siehe Abschnitt I 3.1.2.2). Da in die beiden Satralizumab-Studien Patientinnen und Patienten unabhängig von deren AQP4-Antikörper-Serostatus eingeschlossen waren, betrachtet der pU in den von ihm vorgelegten Analysen ausschließlich die Daten der Patientinnen und Patienten, die positiv für AQP4-Antikörper waren.

Als Brückenkomparator in der Netzwerk-Metaanalyse dient somit Placebo. Für die Analysen gingen die Daten der Patientinnen und Patienten ohne Adjustierung ein, das heißt ohne Berücksichtigung der Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien.

Insgesamt bildet der pU auf Basis der genannten Ravulizumab-, Eculizumab- und Satralizumab-Studien 3 Netzwerke. Diese unterscheiden sich darin, dass verschiedene Patientenpopulationen der Studien betrachtet wurden, je nachdem, ob diese die jeweilige Intervention mit oder ohne eine begleitende immunsuppressive Hintergrundtherapie erhalten haben (ohne immunsuppressive Therapie, mit immunsuppressiver Therapie, mit oder ohne immunsuppressiver Therapie). Eine Begründung für die Betrachtung dieser 3 Netzwerke legt der pU nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass dies darin begründet ist, dass in die beiden Studien zu Satralizumab zum einen Patientinnen und Patienten mit einer

begleitenden immunsuppressiven Hintergrundtherapie ausgeschlossen wurden (SAkuraStar) und zum anderen eine begleitende immunsuppressive Hintergrundtherapie der Patientinnen und Patienten ein Einschlusskriterium war (SAkuraSky). In die Ravulizumab- und Eculizumab-Studie wurden Patientinnen und Patienten sowohl mit als auch ohne immunsuppressive Hintergrundtherapie eingeschlossen. Da vom vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten sowohl mit als auch ohne begleitende immunsuppressive Hintergrundtherapie umfasst sind, sind die folgenden Abschnitte auf das entsprechende Netzwerk bezogen (ohne oder mit immunsuppressiver Therapie).

Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse legt der pU ausschließlich für den Endpunkt Schübe vor (Zeit bis zum 1. bestätigten Schub; Schubrate).

I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

I 3.3.1 Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren (Ravulizumab vs. Eculizumab)

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Mangelnde Positivität

Um im vorliegenden Fall das Ziel der Positivität zu erreichen, müssen Ravulizumab und Eculizumab zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für die Patientengruppen beider betrachteten Studien eine potenzielle Therapieoption darstellen.

Gemäß der Festlegung des G-BA stellt Eculizumab ausschließlich für Patientinnen und Patienten ab dem 2. Schub eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar (siehe Tabelle 4). 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 (mangelnde Positivität).

Angaben zum genauen Anteil der Patientinnen und Patienten mit nur 1 Schub vor Studieneinschluss liegen nicht vor. Es findet sich lediglich die Angabe, dass die Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Studie im Median 2 Schübe vor Studieneinschluss aufwiesen. Diese Angabe erlaubt lediglich die Einschätzung, dass eine Spanne von bis zu 50 % der Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Studie nur 1 Schub vor Studieneinschluss aufwiesen und somit für den Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab vorab ausgeschlossen werden müssten. In die Propensity-Score-Analysen des pU gehen jedoch alle Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Studie ein.

Insgesamt ist unklar, ob für alle in den Propensity-Score-Analysen betrachteten Patientinnen und Patienten des Ravulizumabarms grundsätzlich eine Therapie mit Eculizumab infrage gekommen wäre (Positivität). Inwieweit die Positivität aus Sicht des pU gegeben ist, erläutert der pU nicht. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Fehlende Adressierung von Unterschieden zwischen der Ravulizumab- und Eculizumab-Studie

Die vom pU verwendeten Studien weisen relevante Unterschiede auf:

Einschlusskriterium „Diagnosekriterien der NMOSD“

Für den vom pU vorgelegten nicht randomisierten Vergleich auf Basis individueller Patientendaten sind prinzipiell zunächst, soweit möglich, einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien auf die Populationen der einzelnen Studien anzuwenden. Der pU wendet jedoch keine einheitlichen Ein- und Ausschlusskriterien an, und hat mögliche Verzerrungen durch diese Unterschiede nicht diskutiert.

So wurde für die Ravulizumab-Behandlungsgruppe (ALXN1210-NMO-307) die NMOSD-Diagnose entsprechend der breiteren/sensitiveren internationalen Konsenskriterien für NMOSD von 2015 [12] gestellt. Demgegenüber erfolgte die Diagnose in der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301) gemäß den (älteren) internationalen Konsenskriterien für NMO von 2006 [15] oder gemäß den NMOSD Kriterien von 2007 [14].

Die 2015 durchgeführte Überarbeitung der Diagnosekriterien führte zu einer Erweiterung des klinischen und bildgebenden Spektrums der NMOSD und erlaubt eine frühere und akkuratere Diagnose der NMOSD; z. B. ist eine Beteiligung des Sehnervs und / oder Rückenmarks nach den Kriterien von 2015 nicht mehr eine zwingende Voraussetzung für eine NMOSD-Diagnose-Stellung. Die Patientinnen und Patienten der Eculizumab Studie waren zwar alle seropositiv für AQP4-Antikörper und es kann davon ausgegangen werden, dass diese damit auch die 2015 Kriterien erfüllen. Offen bleibt jedoch, ob bei Verwendung der breiteren/sensitiveren 2015 Kriterien weitere/andere Patientinnen und Patienten in die Eculizumab Studie eingeschlossen worden wären (z. B. Patientinnen und Patienten ohne Beteiligung des Sehnervs und / oder Rückenmarks).

Diese Unterschiede bei den Diagnosekriterien können zu unterschiedlichen Populationen führen (z. B. zu einer geringeren Krankheitslast bei Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab-Studie), was die Interpretation der Ergebnisse einschränkt. Dies entspricht auch der Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) [19].

Einschlusskriterium „Anzahl vorangegangener Schübe“

In die Ravulizumab-Studie wurden auch Patientinnen und Patienten mit nur 1 Schub eingeschlossen, während für einen Einschluss in die Eculizumab-Studie mindestens 2 Schübe

innerhalb der 12 Monate vor dem Studieneinschluss oder 3 Schübe innerhalb von 24 Monate vor Studieneinschluss aufgetreten sein mussten mit mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Studieneinschluss, was zu einer mangelnden Positivität für den nicht randomisierten Vergleich führt (siehe oben).

Entsprechend dieser unterschiedlichen Vorgaben zur Anzahl der vorangegangenen Schübe zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der vom pU betrachteten Studien. So hatten die Patientinnen und Patienten im Ravulizumabarm eine mediane jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor Studienbeginn von 1,44. Im Eculizumabarm der Studie ECU-NMO-301 lag die mediane Schubrate hingegen bei 1,85 (im Placeboarm 1,92). Auch die Anzahl an Schüben vor Studienbeginn war im Median im Ravulizumabarm geringer (2 vorangegangene Schübe) als im Eculizumabarm der Studie ECU-NMO-301 (5 vorangegangene Schübe; im Placeboarm: 4 vorangegangene Schübe; siehe auch Tabelle 8).

Die unterschiedlichen Einschlusskriterien bezüglich vorangegangener Schübe in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Studie führen somit dazu, dass die Patientinnen und Patienten im Eculizumabarm im Vergleich zum Ravulizumabarm eine höhere Krankheitslast aufweisen.

Art der vorangegangenen Schübe

Für die Art vorangegangener Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Studieneinschluss zeigen sich teils deutliche Unterschiede zwischen der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) und der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301): eine transverse Myelitis erlitten im Ravulizumabarm 59 % der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 77 % der Patientinnen und Patienten im Eculizumabarm der Studie ECU-NMO-301 (bzw. 89 % im Placeboarm; siehe Tabelle 8).

Der pU selbst gibt in einer Stellungnahme während des Zulassungsverfahrens bei der EMA an, dass basierend auf seinen eigenen Berechnungen Patientinnen und Patienten mit einer transversen Myelitis innerhalb der 24 Monate vor dem Screening ein 3,0-fach höheres Risiko für einen weiteren Schub haben als Patientinnen und Patienten ohne einen Schub dieser Art [20].

Anteil an Patientinnen und Patienten mit immunsuppressive Hintergrundtherapie

Zu Studienbeginn erhielten in der Ravulizumab-Studie circa die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine immunsuppressive Hintergrundtherapie, wohingegen in der Eculizumab-Studie circa 3 Viertel der Patientinnen und Patienten eine immunsuppressive Hintergrundtherapie erhielten. Dieser Unterschied könnte darin begründet sein, dass die Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab Studie eine geringere Krankheitslast hatten.

Fazit zu Unterschieden zwischen Studien

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 (Studie ALXN1210-NMO-307; siehe auch Tabelle 8).

Unzureichende Confounder-Identifizierung und fragliche Vollständigkeit

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen können, in der Effektschätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Zudem muss das zugrunde liegende Vorgehen zur Identifikation der Confounder ausreichend dokumentiert sein.

Der pU nennt in Modul 4 A die in Abschnitt I 3.2.1 aufgeführten 6 Variablen, die nach seinen Angaben in die Propensity-Score-Berechnung eingeflossen sind. Angaben zum Vorgehen bei der Auswahl dieser Confounder fehlen. Folglich ist unklar, ob das Vorgehen des pU geeignet ist, wichtige Confounder systematisch zu identifizieren.

Die Confounder-Auswahl erscheint zudem unvollständig. So wurde vom pU z. B. die Art der Schübe nicht als Confounder berücksichtigt. So ist nicht ausgeschlossen, dass das Schubereignis transverse Myelitis in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten ein höheres Risiko für einen weiteren Schub darstellt als für Patientinnen und Patienten ohne einen Schub dieser Art (siehe oben). Auch Kriterien, die nach der S2k-Leitlinie [21] bei der Therapieentscheidung für Patientinnen und Patienten mit NMOSD berücksichtigt werden sollten – wie der Schweregrad vorangegangener Schübe oder bestehende Begleiterkrankungen – sind zunächst als relevante Confounder einzuschätzen. Insgesamt ist fraglich, ob der pU alle relevanten Confounder identifiziert und berücksichtigt hat.

Unzureichende Prädefinition sowie Ergebnis-Darstellung der Propensity-Score-Verfahren

Ein vorab erstelltes Studienprotokoll inklusive Analyseplan für die in der Nutzenbewertung vorgelegten Analysen mittels Propensity-Score-Verfahren fehlt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der pU sich an dem statistischen Analyseplan (SAP) der Studie ALXN1210-NMO-307 orientiert hat [22]. Konkrete Aussagen diesbezüglich trifft der pU nicht. Es ist jedoch weder aus dem SAP der Studie ALXN1210-NMO-307 noch aus Modul 4 A des pU ersichtlich, dass vorab eine Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Propensity-Score-Verfahrens festgelegt wurde und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen sowie ein notwendiges Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit für die Vergleiche mittels Propensity-Score-Verfahren prädefiniert waren.

Der pU gibt in Modul 4 A an, für den Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab 2 unterschiedliche Propensity-Score-Verfahren anzuwenden (siehe Abschnitt I 3.2.1). Vorteile der jeweiligen Verfahren bzw. warum andere Verfahren im vorliegenden Fall weniger geeignet sind, werden nicht diskutiert.

Zudem legt der pU in Modul 4 A letztlich nur Ergebnisse zu einem der beiden Propensity-Score-Analysen vor. Um welches Propensity-Score-Verfahren es sich bei den dargestellten Ergebnissen handelt, geht aus den Angaben nicht hervor. Auf Basis der Anzahl an Patientinnen und Patienten die in die entsprechenden Analysen eingehen, ist jedoch davon auszugehen, dass die Stratifizierung nach Propensity-Score-Median angewendet wurde. Es liegen somit keine Ergebnisse mittels eines weiteren Propensity-Score-Verfahrens vor (Sensitivitätsanalysen). Solche Sensitivitätsanalysen sind jedoch erforderlich um die bestmögliche Struktureinheit der Analysepopulationen für das gewählte Propensity-Score-Verfahren zu demonstrieren.

Darüber hinaus liegen folgende weitere spezifische Aspekte vor:

- Die 2 vom pU herangezogenen Propensity-Score-Verfahren beruhen auf den von ihm berücksichtigten 6 Confoundern. Voraussetzung für die Anwendung dieser 2 Verfahren ist eine ausreichende Überlappung, gemessen am Propensity Score der gegenübergestellten Kohorten. Die Überlappung der Propensity Scores der zu vergleichenden Gruppen ist aufgrund der unzureichend beschriebenen Confounder-Auswahl nicht hinreichend zu bewerten. Selbst auf Basis der vom pU ausgewählten 6 Confounder ermittelten Propensity Scores ist die Überlappung nicht hinreichend zu beurteilen, da Propensity-Score-Grafiken wie Histogramme oder Boxplots nicht dargestellt sind. Die vorgelegten Daten zeigen jedoch, dass das untere Quartil der Propensity Scores in der Ravulizumab Gruppe nahe beim oberen Quartil der Eculizumab-Gruppe liegt. Dies ist eher ein Indiz für eine mangelnde Überlappung.
- Es zeigen sich in den Patientencharakteristika vor der Adjustierung mittels Propensity Scores Unterschiede zwischen dem Ravulizumab- und Eculizumabarm (siehe Tabelle 8). Die Patientinnen und Patienten des Eculizumabarms haben eine höhere Krankheitslast zu Baseline als die Patientenpopulation des Ravulizumabarms (siehe oben in diesem Abschnitt). Angaben zu den Baseline-Charakteristika nach Adjustierung liegen ausschließlich für die 6 Confounder sowie für 2 weitere Baseline-Charakteristika (Skalenwert des Hauser Ambulation Index sowie Skalenwert der European Quality of Life 5 Dimensions-Visuelle Analogskala) vor (Tabelle 4-20 in Modul 4 A; nur für den Ansatz über sIPTW-Adjustierung). Die Balanciertheit für alle Patientencharakteristika ist daher nicht zu beurteilen. Grundsätzlich ist die Balanciertheit auf Grund der unzureichenden Confounder-Auswahl ohnehin nicht hinreichend zu bewerten.

- Zudem ist aufgrund der in Kapitel I 3 beschriebenen Mängel in der Informationsbeschaffung die Vollständigkeit des Studienpools für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab fraglich.

Fazit

Insgesamt ist die Methodik und das Vorgehen des pU für den von ihm vorgelegten Vergleich einzelner Arme unzureichend. Es liegen relevante Mängel hinsichtlich der Positivität, der Einheitlichkeit von Ein- und Ausschlusskriterien, der Auswahl der Confounder, der Entscheidungsstruktur für die Auswahl der Propensity-Score-Verfahren sowie in Bezug auf die Darstellung der Ergebnisse vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht interpretierbar und werden folglich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

I 3.3.2 Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Netzwerk Metaanalyse sind nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Externer Placeboarm als Brückenkomparator nicht geeignet

Für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab und Satralizumab führt der pU eine bayessche Netzwerk-Metaanalyse durch (siehe Abschnitt I 3.2.2). In die Analysen des pU gehen die Daten der Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung der Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien ein.

Aufseiten von Ravulizumab zieht der pU eine Studie heran, in der Ravulizumab mit einem externen Placeboarm aus der Eculizumab-Zulassungsstudie 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. Wie in Abschnitt I 3.3.1 für die vom pU vorlegten Analysen mittels Propensity Score beschrieben, bestehen dadurch insbesondere in der Anzahl und der Art vorangegangener Schübe der Patientinnen und Patienten deutliche Unterschiede zwischen der Ravulizumab-Behandlungsgruppe und dem externen Placeboarm der Eculizumab-Studie. Diese Unterschiede führen dazu, dass die Patientinnen und Patienten im externen Placeboarm im Vergleich zum Ravulizumabarm eine höhere Krankheitslast aufweisen.

Da somit unterschiedliche Patientenpopulationen betrachtet werden, ist der Effekt, der sich im Vergleich des Ravulizumab-Behandlungsarm mit dem externen Placeboarm ergibt, nicht aussagekräftig. Diese Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen dem Ravulizumab- und dem externen Placeboarm sowie die daraus resultierenden potenziellen Einflüsse auf die primären und sekundären Endpunkte wurden auch von der EMA im Zulassungsverfahren von Ravulizumab kritisch angemerkt [19].

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 und geht somit sowohl in den Vergleich gegenüber Eculizumab als auch gegenüber Satralizumab ein. Für den Vergleich gegenüber Satralizumab ist zwar anzumerken, dass sich für den Endpunkt Schübe (Zeit bis zum 1. bestätigten Schub; Schubrate) – ungeachtet einer abschließenden Bewertung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen – deutliche Unterschiede zeigen. Es ist jedoch unklar, ob dieser Effekt bei einem adäquaten Vergleich bestehen bleiben würde.

Es ist zudem anzumerken, dass eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulation der Satralizumab-Studien mit der Patientenpopulation der Ravulizumab-Studie nicht mit hinreichender Sicherheit zu beurteilen ist, da wesentliche Angaben insbesondere zur Anzahl und Art vorangegangener Schübe fehlen.

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

Ergebnisse ausschließlich für den Endpunkt Schübe

Der pU legt aus der Netzwerk Metaanalyse ausschließlich Ergebnisse für den Endpunkt Schübe vor (Zeit bis zum 1. bestätigten Schub; Schubrate). Eine Aufbereitung der Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den UEs fehlt. Eine Begründung hierfür legt der pU nicht vor. Unabhängig von der insgesamt fehlenden Eignung der vom pU für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegten Daten ist eine Nutzen- / Schaden-Abwägung somit nicht möglich.

Darüber hinaus ist aufgrund der in Kapitel 13 beschriebenen Mängel in der Informationsbeschaffung die Vollständigkeit des Studienpools für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fraglich.

Fazit

Die Patientinnen und Patienten weisen im externen Placeboarm im Vergleich zum Ravulizumabarm eine höhere Krankheitslast auf. In die Analysen des pU gehen die Daten der Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung der Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien ein. Insgesamt sind die Ergebnisse der Netzwerk Metaanalyse aufgrund des ungeeigneten Vergleichs von Ravulizumab vs. externem Placeboarm somit nicht interpretierbar und werden folglich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

I 4 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 nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol* 2023; 93(6): 1053-1068.
<https://dx.doi.org/10.1002/ana.26626>.
3. Alexion. An Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in Adult Participants With NMOSD [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04201262>.
4. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3, External Placebo-Controlled, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adult Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) [online]. [Zugriff: 29.06.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003352-37.
5. Alexion Pharmaceuticals. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report, Report body Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2022.
6. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 614-625.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1900866>.
7. Alexion Pharmaceuticals. ECU-NMO-301 Clinical Study Report. 2018.
8. ClinicalTrials.gov. NCT01892345: A Randomized Controlled Trial of Eculizumab in AQP4 Antibody-positive Participants With NMO (PREVENT Study). 2019.
9. E. U. Clinical Trials Register. 2013-001150-10: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial to evaluate the safety and efficacy of eculizumab in patients with relapsing neuromyelitis optica (NMO) [online]. 2013. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001150-10/DE/>.
10. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381(22): 2114-2124.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901747>.
11. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19(5): 402-412.
[https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30078-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30078-8).

12. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-189.
<https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
13. Alexion. Ultomiris [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 805-815. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70216-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70216-8).
15. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485-1489.
<https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74>.
16. Alexion. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Satralizumab; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo [online]. 2021 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4940/2021-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Satralizumab_D-693.pdf.
18. Roche. Enspryng 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 23.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. European Medicines Agency. Ultomiris; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
20. European Medicines Agency. CHMP Extension of indication variation assessment report, (Request for Supplementary Information) [unveröffentlicht]. 2022.
21. Hemmer B, Bayas A, Domurath B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; Entwicklungsstufe: S2k; 1.Aktualisierung als Living Guideline 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-05.pdf.
22. Alexion Pharmaceuticals. ALXN1210-NMO-307 Statistical Analysis Plan Version 1.0. 2021.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Ravulizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
ravulizumab OR ALXN-1210

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
ravulizumab* OR ALXN-1210 OR ALXN1210 OR (ALXN 1210)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
ravulizumab OR ALXN-1210 OR ALXN1210 OR ALXN 1210

I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patien- tinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Ravulizumab vs. Placebo						
ALXN1210- NMO-307	Offen, extern Placebo kontrolliert ^b	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit NMOSD ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti-AQP4 Antikörper- positiv ▪ Körpergewicht ≥ 40 kg ▪ EDSS-Wert ≤ 7 ▪ ≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten ▪ mit oder ohne immun- suppressiver Hintergrund- therapie in stabiler Dosis 	Ravulizumab: (N = 58)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: ≥ 26 Wochen ^d oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientinnen / Patienten Beobachtung: 8 Wochen	36 Studienzentren in Australien, Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Kanada, Polen, Spanien, Südkorea, USA, und Vereinigtes Königreich 12/2019–laufend Datenschnitt: 15.03.2022 ^e	primär: Zeit bis zum 1. bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Eculizumab vs. Placebo						
ECU-NMO- 301	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit NMOSD ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti-AQP4 Antikörper- positiv ▪ EDSS-Wert ≤ 7 ▪ ≥ 2 Schub in den letzten 12 Monaten oder 3 in den letzten 24 Monaten mit mindestens 1 Schub 12 Monate vor Studienbeginn ▪ Mit oder ohne immunsuppressive Hintergrund-therapie in stabiler Dosis 	Eculizumab (N = 96) Placebo (N = 47)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: bis zum Eintreten eines Schubs ^f oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientinnen / Patienten Beobachtung: 8 Wochen	70 Zentren in Argentinien, Australien, Dänemark, Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Kroatien, Malaysia, Russland, Südkorea, Spanien, Tschechische Republik, Taiwan, Thailand, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich 04/2014–07/2018 Datenschnitt: 31.10.2018 (finale Analyse) ^g	primär: Zeit bis zum 1. bestätigten Schub sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patien- tinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Die Daten der Placebogruppe wurden im Rahmen der Studie ECU-NMO-301 erhoben.</p> <p>c. ALXN1210-NMO-307: Diagnosestellung gemäß den internationalen Konsenskriterien für NMOSD von 2015; ECU-NMO-301: Diagnosestellung gemäß den internationalen Konsenskriterien für NMO von 2006 [15], oder für NMOSD gemäß 2007 [14]</p> <p>d. Das Ende des primären Behandlungszeitraums war vorgesehen, wenn 2 Patientinnen und Patienten während der Studie einen bestätigten Schub hatten und alle Patientinnen und Patienten einen Beobachtungszeitraum von 26 Wochen erreicht hatten oder die Behandlung vorzeitig (vor 26 Wochen) abgebrochen hatten. Wenn bei 2 Patientinnen und Patienten bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patientinnen und Patienten die Woche 50 erreicht oder vorher abgebrochen hatten, kein bestätigter Schub aufgetreten war, wurde das Ende des primären Behandlungszeitraums zu diesem Zeitpunkt eingeleitet. Nach Abschluss der primären Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten in einer Langzeit Extensionsphase Ravulizumab bis zu etwa 2 Jahren oder bis zur Zulassung von Ravulizumab, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>e. präspezifizierter primärer Datenschnitt nach Ende des primären Behandlungszeitraums</p> <p>f. Die Studie sollte beendet werden sobald bei 24 Patientinnen oder Patienten ein bestätigter Schub aufgetreten war.</p> <p>g. Datenschnitt war geplant, wenn die letzte Studienteilnehmerin oder der letzte Studienteilnehmer die Studie abgeschlossen hat. Angabe des Datums entstammt Modul 4 A des Dossiers. Laut Studienbericht hat die letzte Patientin / der letzte Patient die Studie am 17.07.2018 beendet.</p> <p>AQP4: Aquaporin-4; EDSS: Expanded Disability Status Scale; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NMO: Neuromyelitis-optica; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Ravulizumab vs. Placebo		
ALXN1210-NMO-307	Ravulizumab ^a i. v.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis (an Tag 1), gewichtsabhängig: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg ▫ ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg ▫ ≥ 100 kg: 3000 mg ▪ Erhaltungsdosis (an Tag 15) und danach alle 8 Wochen, gewichtsabhängig: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg ▫ ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg ▫ ≥ 100 kg: 3600 mg 	siehe Placeboarm der ECU-NMO-301
Vor- und Begleitbehandlung		
<u>erforderlich</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> ≤ 3 Jahre vor oder zu Beginn der Verabreichung der Studienmedikation^b 		
<u>erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Azathioprin bei Behandlung seit ≥ 6 Monaten und in konstanter Dosis seit ≥ 2 Monaten vor dem Screening^c ▪ Immunsuppressiva (Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid) ≥ 3 Monaten und in konstanter Dosis ≥ 4 Wochen vor Screening^c ▪ orale Kortikosteroide in konstanter Dosis (in Kombination oder als Monotherapie) ≥ 4 Wochen vor Screening^{c, d} ▪ Standardtherapien bei Schüben (im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes, z. B.: intravenöse Methylprednisolon + anschließende orale Prednison-Gabe und je nach Ansprechen ggf. Plasmapherese oder Plasmaaustausch.) 		
<u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Komplementinhibitoren ▪ Rituximab ab 3 Monate vor Screening ▪ Mitoxantron ab 3 Monate vor Screening ▪ immunmodulatorische Therapien ▪ Intravenöses (ab 3 Wochen vor Screening) oder subkutanes Immunglobulin zur Schubprävention^e ▪ Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren während der Studie ▪ Plasmaaustausch zur Schubprävention 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Ravulizumab vs. Eculizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Eculizumab vs. Placebo		
ECU-NMO-301	Eculizumab ^a 900 mg i. v. 1-mal wöchentlich für 4 Wochen gefolgt von 1200 mg als 5. Dosis Eculizumab ^a 1200 mg i. v. alle 2 Wochen	Placebo ^a Volumenäquivalent zu Eculizumab i. v. 1-mal wöchentlich für 5 Wochen gefolgt von Placebo volumenäquivalent zu Eculizumab i. v. alle 2 Wochen
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> vor oder zu Beginn der Verabreichung der Studienmedikation^b <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva (Kortikosteroide^d, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid) als Mono- oder Kombinationstherapie^c ▪ Standardtherapien bei Schüben (im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes z. B.: intravenöse Methylprednisolon + anschließende Prednison -Gabe und je nach Ansprechen ggf. Plasmapherese oder Plasmaaustausch) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rituximab ab 3 Monate vor Screening ▪ Mitoxantron ab 3 Monate vor Screening ▪ immunmodulatorische Therapien ▪ intravenöses Immunglobulin zur Schubprävention (< 3 Wochen vor Screening) ▪ Plasmapherese zur Schubprävention 		
<p>a. Ergänzende Dosis: Bei Plasmapherese oder Plasmaaustausch, die aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt wurden, sollte eine zusätzliche Dosis des Studienmedikaments nach Abschluss der Plasmapherese bzw. des Plasmaaustauschs verabreicht werden. Wenn die Plasmapherese / der Plasmaaustausch an einem Tag mit regelhafter Verabreichung des Studienmedikaments durchgeführt wurde, erhielten die Patientinnen und Patienten die vorgesehene Dosis nach Abschluss der Plasmapherese bzw. des Plasmaaustauschs.</p> <p>b. Erfolgt die Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> < 2 Wochen vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation, ist eine geeignete Antibiotika-Prophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung erforderlich.</p> <p>c. Dosisänderungen, Absetzen oder ein Wirkstoffwechsel waren während der Studie nicht erlaubt (in der Studie ALXN1210-NMO-307 für die ersten 106 Wochen), außer die Patientin oder der Patient erlitt einen Schub.</p> <p>d. Die tägliche Gesamtdosis durfte 20 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent nicht überschreiten.</p> <p>e. Intravenöses Immunglobulin zur akuten Schub-Behandlung war erlaubt.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	ECU-NMO-301
Charakteristikum	Ravulizumab	Eculizumab	Placebo
Kategorie	N ^a = 58	N ^a = 96	N ^a = 47
ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab)			
ECU-NMO-301 (Eculizumab)			
Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis (Jahre), MW (SD)	47 (14)	44 (13)	45 (13)
Geschlecht [w / m], %	90/10	92/8	89/11
Region, n (%)			
Amerika	21 (36)	29 (30)	15 (32)
Europa	17 (29)	32 (33)	19 (40)
Asien-pazifisch	20 (35)	35 (37)	13 (28)
HAI-Gesamtskalenwert zur Baseline			
MW (SD)	1,2 (1,42)	2,4 (2,17)	2,1 (1,40)
Median	1,0	2,0	2,0
EDSS-Wert zur Baseline			
MW (SD)	3,30 (1,58)	4,15 (1,65)	4,26 (1,51)
Median	3,3	4,0	4,0
Alter zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von NMOSD (Jahre), MW (SD)	42 (15)	36 (14)	39 (15)
Alter zum Zeitpunkt der NMOSD-Diagnose (Jahre), MW (SD)	44 (14)	41 (14)	41 (14)
Jährliche Schubrate (innerhalb von 24 Monaten vor Screening)			
MW (SD)	1,87 (1,59)	1,94 (0,90)	2,07 (1,04)
Median	1,44	1,85	1,92
Anzahl vorangegangener Schübe			
MW (SD)	3,6 (4,0)	6,7 (5,04)	6,3 (4,58)
Median	2	5	4
Art der Schübe 24 Monate vor dem Screening; n (%)			
Optikusneuritis	25 (43,1)	58 (60,4)	22 (46,8)
Transverse Myelitis	34 (58,6)	74 (77,1)	42 (89,4)
Hirnstamm-Symptome	9 (15,5)	18 (18,8)	15 (31,9)
Zerebrale Symptome	6 (10,3)	10 (10,4)	5 (10,6)
Andere Symptome	0 (0,0)	23 (24,0)	10 (21,3)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	ECU-NMO-301
Charakteristikum	Ravulizumab	Eculizumab	Placebo
Kategorie	N^a= 58	N^a= 96	N^a= 47
Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF-36v2			
PCS			
MW (SD)	42,9 (9,74)	38,6 (9,83)	36,9 (10,85)
Median	44,0	40,1	36,82
MCS			
MW (SD)	47,1 (11,95)	47,0 (12,55)	44,0 (11,40)
Median	49,5	50,9	45,6
Gesundheitszustand, EQ-5D VAS			
MW (SD)	73,6 (14,81)	63,6 (20,00)	59,1 (20,39)
Median	77,5	70,0	60,0
Patienten mit einer ergänzenden NMOSD-Therapie vor Studienbehandlung			
Glukokortikoide	29 (50,0)	68 (70,8)	30 (63,8)
Azathioprin	13 (22,4)	61 (63,5)	26 (55,3)
Rituximab	21 (36,2)	26 (27,1)	20 (42,6)
Mycophenolat-Mofetil	7 (12,1)	27 (28,1)	15 (31,9)
Cyclophosphamid	0 (0,0)	8 (8,3)	5 (10,6)
Methotrexat	0 (0,0)	4 (4,2)	5 (10,6)
Cyclosporin und Tacrolimus	1 (1,7)	3 (3,1)	3 (6,4)
Mitoxantron und Cladribin	1 (1,7)	3 (3,1)	3 (6,4)
IVIg	1 (1,7)	2 (2,1)	2 (4,3)
Mizoribin	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (4,3)
Satralizumab	1 (1,7)	k. A.	0 (0,0)
		2 (2,1) Tocilizumab erhalten	

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT / Non-RCT, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	ECU-NMO-301
Charakteristikum	Ravulizumab	Eculizumab	Placebo
Kategorie	N^a= 58	N^a= 96	N^a= 47
Patienten mit einer IST-Ergänzungstherapie zur Baseline nach IST-Subgruppe	28 (48,3)	75 (78,1)	34 (72,3)
Nur Glukokortikoide	12 (20,7)	16 (16,7)	11 (23,4)
Azathioprin Subgruppe	7 (12,1)	37 (38,5)	13 (27,7)
Nur Azathioprin	3 (5,2)	8 (8,3)	6 (12,8)
Azathioprin + Glukokortikoide	4 (6,9)	29 (30,2)	7 (14,9)
Mycophenolat-Mofetil Subgruppe	6 (10,3)	17 (17,7)	8 (17,0)
Nur Mycophenolat-Mofetil	2 (3,4)	10 (10,4)	5 (10,6)
Mycophenolat-Mofetil + Glukokortikoide	4 (6,9)	7 (7,3)	3 (6,4)
Andere IST	3 (5,2)	5 (5,2)	2 (4,3)
Nur andere IST	2 (3,4)	1 (1,0)	0
Andere IST + Glukokortikoide	1 (1,7)	4 (4,2)	2 (4,3)
Therapieabbruch, n (%)	2 (3)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	1 (2)	16 (17)	3 (6,4)
Beobachtungsdauer (Wochen)			
MW (SD)	75,6 (18,0)	93,9 (56,1)	59,00 (50,5)
Median	73,5	90,93	43,14
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant			
EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HAI: Hauser Ambulation Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Mental Component Summary; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form Health Survey 36-Items Version 2; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; w: weiblich			

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Ravulizumab (Ultomiris®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht einer in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Nierenerkrankungen, neuromuskulären, oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1-17 dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauf folgende Dosis sollte jedoch gemäß des ursprünglichen Schemas verabreicht werden.

Tabelle 1-17: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg

Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis ^a	Dosierungsintervall
≥ 40 bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen

a: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Anweisungen zur Einleitung der Behandlung bei Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden sind oder die von Eculizumab oder der

subkutanen Darreichungsform von Ravulizumab Injektionslösung umgestellt werden, sind in Tabelle 1-18 aufgeführt.

Tabelle 1-18: Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Ravulizumab

Population	Körpergewichtsbasierte intravenöse Initialdosis von Ravulizumab	Zeitpunkt der ersten körpergewichtsbasierten intravenösen Erhaltungsdosis von Ravulizumab
Derzeit nicht mit Ravulizumab oder Eculizumab behandelt	Zu Beginn der Behandlung	2 Wochen nach der intravenösen Initialdosis von Ravulizumab
Derzeit nicht mit Eculizumab behandelt	Zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Eculizumab Dosis	2 Wochen nach der intravenösen Initialdosis von Ravulizumab
Derzeit mit der subkutanen Darreichungsform von Ravulizumab behandelt ^a	Nicht zutreffend	1 Woche nach der letzten subkutanen Erhaltungsdosis von Ravulizumab

a: nur erwachsene Patienten mit PNH oder aHUS.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit NMOSD im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen zu Ravulizumab bei älteren Patienten mit NMOSD in klinischen Studien vor.

Nierenfunktionsbeeinträchtigungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht; allerdings legen pharmakokinetischen Daten nahe, dass bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml Durchstechflaschen (100 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 22 bis 194 Minuten (0,4 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Ravulizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Ravulizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern. Siehe Hinweise im Falle einer gleichzeitigen PE-, PP- oder IVIg-Behandlung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Risikomanagement-Plan

Ein wichtiges identifiziertes Risiko ist eine Meningokokkeninfektion. Wichtige potenzielle Risiken umfassen Immunogenität und schwerwiegende Infektionen. Zur Anwendung von Ravulizumab bei schwangeren und stillenden Frauen fehlen bislang noch Informationen.

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie in der Packungsbeilage zu finden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat zudem sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedsstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, alle Ärzte und Patienten, die Ultomiris voraussichtlich verschreiben, ausgeben und anwenden, Zugang zu über Fachverbände vertriebene Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten.

Es gibt keine weiteren Studien, die Bedingungen der Zulassung oder spezifische Auflagen für Ultomiris sind.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Literatur.....	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AQP4	Aquaporin-4
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IgG	Immunglobulin-G
NEMOS	Neuromyelitis optica Studiengruppe
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Ravulizumab angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Aussage des pU kommt der Prävention von Schüben und somit der langfristigen Immuntherapie ein besonderer Stellenwert zu, da es durch inkomplett remittierte Schübe langfristig zu einer Akkumulation von Behinderungen komme.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021	83 237 124
2	Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind (Prävalenzrate: 0,65–1,61 pro 100 000 Personen)	541–1340
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind (Abzug der Unter-18-Jährigen: 12 Patientinnen und Patienten)	529–1328
4	GKV-Zielpopulation (88,1 %)	466–1170

AQP4: Aquaporin-4; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021

Ausgangspunkt der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet der Umfang der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021 mit 83 237 124 Personen [2].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind

Im Rahmen seiner Herleitung identifiziert der pU 6 Publikationen [3-8], denen sich entsprechende Angaben zur Prävalenz der NMOSD mit AQP4-Seropositivität in verschiedenen europäischen Ländern bzw. Regionen und Deutschland entnehmen lassen. Im Folgenden werden ausschließlich die Publikationen erläutert [3,6], die der pU zur Ermittlung seiner Spanne mit den niedrigsten und höchsten berichteten Angaben zur Prävalenz herangezogen hat:

Für die untere Grenze der Prävalenzspanne zieht der pU die Publikation von Sepúlveda et al. aus dem Jahr 2017 [3] heran. In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patientinnen und Patienten aus der spanischen Region Katalonien identifiziert, bei denen zwischen 2006 und 2015 NMOSD diagnostiziert wurde. Über diesen Zeitraum hinweg wurden 74 Patientinnen und Patienten mit NMOSD bestimmt, von denen 54 Patientinnen und Patienten (73 %) eine AQP4-Immunglobulin-G(IgG)-Seropositivität aufwiesen. Zum Bezugszeitpunkt für die Berechnung der Prävalenz (01.01.2016) wurden 67 prävalente NMOSD-Fälle ins Verhältnis zur katalonischen Gesamtbevölkerung gesetzt und auf diese Weise eine rohe Prävalenzrate von 0,89 Patientinnen und Patienten mit NMOSD pro 100 000 Personen ermittelt. Der pU wendet anschließend den Anteilswert von 73 % für die AQP4-IgG-seropositiven Patientinnen und Patienten auf die ausgewiesene rohe Prävalenzrate an und berechnet eine Prävalenzrate von 0,65 pro 100 000 Personen für diejenigen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind.

Für die obere Grenze der Prävalenzspanne zieht der pU die Publikation von Papp et al. aus dem Jahr 2020 [6] heran, in der Daten zu Patientinnen und Patienten mit NMOSD im Zeitraum von 2006 bis 2016 in 23 Multiple-Sklerose-Kliniken und Laboren in Ungarn erhoben wurden. Hierbei wurden insgesamt 154 Patientinnen und Patienten mit NMOSD im Alter ab 16 Jahren identifiziert. Von diesen wurden zum 01.01.2016 123 in die Berechnung der Prävalenz einbezogen und auf Grundlage der Bevölkerung im Alter ab 16 Jahren in den Gebieten, deren Kliniken in die Auswertung einbezogen wurden (N = 6 394 168 Personen) eine rohe Prävalenzrate für NMOSD von 1,91 pro 100 000 Personen berechnet. Von diesen waren 103 (84 %) AQP4-IgG-seropositiv und es ergab sich hierfür eine Prävalenzrate von 1,61 pro 100 000 Personen.

Abschließend überträgt der pU die von ihm ermittelte Spanne der Prävalenzrate von 0,65 bis 1,61 pro 100 000 Personen auf die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021 (Schritt 1) und

berechnet so eine Anzahl von 541 bis 1340 Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind.

Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind

Für die Eingrenzung der Zielpopulation auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind, zieht der pU diejenigen Fälle unter 18 Jahren ab. Dabei geht er wie folgt vor:

Zunächst entnimmt der pU dem Bevölkerungsstand nach Altersgruppen des Statistischen Bundesamtes für das Berichtsjahr 2021 einen Anteil von 16,7 % [2] für Personen im Alter von unter 18 Jahren, was einer Bevölkerungszahl von 13 900 600 Personen unter 18 Jahren entspricht.

Anschließend bestimmt er die Prävalenz der Patientinnen und Patienten in einem Alter von unter 18 Jahren mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind. Dazu zieht er eine Publikation von Lechner et al. aus dem Jahr 2020 [9] heran. In dieser retrospektiven und multizentrischen Studie wurden Daten zu Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren mit NMOSD aus Deutschland und Österreich im Zeitraum von März 2017 bis Februar 2019 erhoben. Insgesamt konnten 46 Patientinnen und Patienten mit NMOSD identifiziert werden, wovon 24 die Einschlusskriterien erfüllten. Von den 20 Fällen aus Deutschland waren 12 Kinder AQP4-seropositiv. Diese Anzahl setzt der pU ins Verhältnis zur in derselben Publikation [9] beschriebenen minderjährigen Bevölkerung (N = 13 597 428) in Deutschland und ermittelt auf diese Weise eine Prävalenzrate von 0,088 pro 100 000 Personen unter 18 Jahren mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind.

Anschließend überträgt der pU diese Prävalenzrate auf die Anzahl derjenigen im Alter von unter 18 Jahren (N = 13 900 600) [2] und berechnet so eine Anzahl von 12 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren.

Abschließend subtrahiert der pU diese 12 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren von der Gesamtzahl aus Schritt 2 und ermittelt so eine Anzahl von 529 bis 1328 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [10] im Jahr 2021 ermittelt der pU eine Anzahl von 446 bis 1170 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten liegen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Unsicherheiten bestehen insbesondere in folgenden Aspekten:

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind

Die vom pU angegebene Spanne der Prävalenzraten von 0,65 bis 1,61 pro 100 000 Personen ist basierend auf den beiden europäischen Studien von Sepúlveda et al. (2017) [3] und Papp et al. (2020) [6] im Grundsatz nachvollziehbar. Dabei ist allerdings darauf hinzuweisen, dass keine der vom pU vorgelegten Studien Angaben zum Anteil derjenigen mit AQP4-Positivität in Deutschland enthält und der entsprechende Anteilswert zwischen den in Modul 3 A vorgelegten Studien schwankt [4-6].

Zu Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-seropositiv sind

Bei der Anzahl der abgezogenen Kinder und Jugendlichen ergibt sich Unsicherheit, da unklar ist, inwieweit der ermittelte Prävalenzschätzer basierend auf der Publikation von Lechner et al. [9] auf einer vollständigen Erhebungsstichprobe basiert.

Einordnung in bisherige Verfahren und Gesamtfazit

Es liegen 2 Dossierbewertungen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet vor: Inebilizumab [11] und Satralizumab [12], wobei Satralizumab zusätzlich Jugendliche ab 12 Jahren umfasst. Im Folgenden wird eine Einordnung der vorliegenden Patientenzahlen mit dem zuletzt durchgeführten Verfahren zu Inebilizumab [11] vorgenommen:

Im Verfahren zu Inebilizumab im Jahr 2022 wurde die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind, in der Dossierbewertung [13] ebenfalls auf Grundlage der Minimal- und Maximalwerte der Einzelstudien von Sepúlveda et al. (2017) [3] und Papp et al. (2020) [6] quantifiziert und darauf basierend 460 bis 980 Patientinnen und Patienten beschlossen [14].

Die Untergrenze der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier zu Ravulizumab liegt mit 466 Patientinnen und Patienten in der gleichen Größenordnung wie die beschlossene Untergrenze bei Inebilizumab [14], allerdings ergibt sich mit 1170 Patientinnen und Patienten eine etwas höhere Obergrenze. Diese Abweichung ist unter anderem auf ein unterschiedliches methodisches Vorgehen bei dem Ausschluss der Kinder und Jugendlichen zurückzuführen. Insgesamt stellt die etwas höhere Obergrenze eine angemessene Abschätzung dar, um die bestehenden Unsicherheiten zu berücksichtigen.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass in der aktuellen S2k-Leitlinie zur NMOSD der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) mit Stand von November 2022 [15] eine Anzahl von schätzungsweise 1500 bis 2000 Betroffenen mit NMOSD für deutschen Versorgungskontext genannt wird. Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um eine Schätzung ohne konkrete Literaturangabe. Zudem ist zu beachten, dass bei dieser Schätzung alle Fälle der NMOSD umfasst sind und keine Eingrenzung wie im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [1] auf den AQP4-Antikörper erfolgt. Die Leitlinie beziffert den Anteil für diejenigen mit NMOSD, die positiv für den AQP4-Antikörper sind auf ca. 80 % [15].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU stellt dar, dass eine Aussage zur Inzidenz und Prävalenz der NMOSD in Deutschland aufgrund fehlender Daten nicht präzise bestimmbar sei. Insgesamt erwartet er keine wesentliche Veränderung der Prävalenz in den nächsten Jahren.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ravulizumab	Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind	466–1170	Die Angabe des pU liegen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
a. Angaben des pU AQP4: Aquaporin-4; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab

Die vom pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) dargestellten Angaben zu Ravulizumab sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Inebilizumab, da dieser Wirkstoff nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, da die NMOSD eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ravulizumab, Eculizumab und Satralizumab entsprechen den Fachinformationen [1,16,17].

Demnach wird Ravulizumab in der Erhaltungsphase 1-mal alle 8 Wochen verabreicht.

Eculizumab wird in der Erhaltungsphase 1-mal alle 14 ± 2 Tage verabreicht. Der pU gibt dementsprechend die Behandlungsdauer als Spanne von 22,8 bis 30,4 Behandlungstagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr an.

Satralizumab wird in der Erhaltungsphase 1-mal alle 4 Wochen verabreicht.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Ravulizumab und Satralizumab entsprechen den Fachinformationen [1,17].

Der Verbrauch von Ravulizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU gibt dazu pro Behandlungstag einen Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg bis < 60 kg (3000 mg), ≥ 60 kg bis < 100 kg (3300 mg) und ≥ 100 kg (3600 mg) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [18] werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich

die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von ≥ 60 kg bis < 100 kg dargestellt und bewertet.

Der pU setzt für Eculizumab einen Verbrauch von 900 mg pro Gabe an. Der Fachinformation zufolge [16] lässt sich im Rahmen der Erhaltungstherapie jedoch ein Verbrauch von 1200 mg pro Gabe entnehmen. Dementsprechend entsteht pro Behandlungstag ein höherer Verbrauch als vom pU veranschlagt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ravulizumab, Eculizumab und Satralizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Ravulizumab und Eculizumab setzt der pU sowohl die Ziffer 02100 (Infusion) als auch die Ziffer 01510 (Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung, Dauer > 2 Stunden) gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) pro Behandlung an. Diese Ziffern sind jedoch gemäß des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 3. Quartal 2023 nicht nebeneinander berechnungsfähig. Weiterhin überschreiten die in den Fachinformationen [1,16] angegebene Infusionsdauer für Ravulizumab (mind. 40 Minuten) und Eculizumab ([25 bis 45 Minuten] sowie die Nachbeobachtungszeit [1 Stunde]) insgesamt nicht die für die Ziffer 01510 erforderliche Dauer von mehr als 2 Stunden, weswegen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen niedriger liegen als vom pU veranschlagt.

Dem pU zufolge entstehen durch die Anwendung von Ravulizumab, Eculizumab und Satralizumab keine (weiteren) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Ravulizumab und Eculizumab ist dies nachvollziehbar. Es können für Satralizumab jedoch Kosten für Kontrolluntersuchungen wie z. B. für die Überwachung der Alanin- und Aspartataminotransferasewerte [17] anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt für Ravulizumab und Eculizumab Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [19,20]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass Kosten dann zu veranschlagen sind, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Ravulizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 361 456,75 € (Angaben basierend auf einem Körpergewicht von ≥ 60 kg bis < 100 kg, siehe Abschnitt II 2.2). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt zu hohe Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [19,20]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Eculizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 365 571,55 € bis 487 428,73 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind auf Basis des zu gering veranschlagten Verbrauchs (siehe Abschnitt II 2.2) unterschätzt. Der pU berücksichtigt zu hohe Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [19,20]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Satralizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 104 798,81 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Ravulizumab ^b	Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind	360 614,28	380,97	461,50	361 456,75	Die angegebenen Arzneimittelkosten für Erwachsene mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg bis < 100 kg sind plausibel. Der pU berücksichtigt zu hohe Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [19,20]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.
Eculizumab ^c		362 616,44– 483 488,59	1336,31–1781,74	1618,80– 2158,40	365 571,55– 487 428,73	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind aufgrund eines zu gering veranschlagten Verbrauchs unterschätzt. Der pU berücksichtigt zu hohe Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [19,20]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.
Satralizumab		104 798,81	0	0	104 798,81	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

a. Angaben des pU

b. Es wird davon ausgegangen, dass der Wirkstoff Ravulizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll und nicht im Rahmen einer Schubtherapie

c. ab dem 2. Schub

AQP4: Aquaporin-4; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass Ravulizumab für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation grundsätzlich zugänglich ist. Weiterhin macht er Angaben zu Kontraindikationen, der Rate an Therapieabbrüchen und zu Patientenpräferenzen. Seiner Aussage nach kann Ravulizumab sowohl ambulant als auch stationär angewendet werden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Alexion Pharmaceuticals. Ultomiris - Fachinformation. 2023.
2. Destatis Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand in Deutschland, Bevölkerung nach Altersgruppen, Stand 20. Juni 2022. 2022.
3. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler* 2018; 24(14): 1843-1851. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458517735191>.
4. Santos E, Rocha AL, Oliveira V et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: A nationwide Portuguese clinical epidemiological study. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 56: 103258. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103258>.
5. Papp V, Illes Z, Magyari M et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* 2018; 91(24): e2265-e2275. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000006645>.
6. Papp V, Iljicsov A, Rajda C et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol* 2020; 27(2): 308-317. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14079>.
7. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(10): 1126-1128. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323158>.
8. Knapp RK, Hardtstock F, Wilke T et al. Evaluating the Economic Burden of Relapses in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Real-World Analysis Using German Claims Data. *Neurol Ther* 2021; 11(1): 247-263. <https://dx.doi.org/10.1007/s40120-021-00311-x>.
9. Lechner C, Breu M, Wendel EM et al. Epidemiology of Pediatric NMOSD in Germany and Austria. *Front Neurol* 2020; 11: 415. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00415>.
10. Verband der Ersatzkassen. Krankenversicherungsschutz der deutschen Bevölkerung in Prozent und Millionen. 2021.
11. Horizon Therapeutics. Inebilizumab (UPLIZNA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/853/#dossier>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-22_satralizumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-74_inebilizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv) [online]. 2023 [Zugriff: 07.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5830/2023-01-19_AM-RL-XII_Inebilizumab_D-853_BAnz.pdf.

15. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Sk2-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen - Living Guideline; Langfassung [online]. 2022 [Zugriff: 20.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-05.pdf.

16. Alexion Europe SAS. Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

17. Roche. Enspryng 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

18. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv) [online]. 2023 [Zugriff: 04.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9206/2023-01-19_AM-RL-XII_Inebilizumab_D-853_TrG.pdf.

20. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 20.04.2023].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).