

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit Eculizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei

- Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- Erwachsenen mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, da sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab 2 Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel ergeben. Dies ist zum einen die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität mit klinischen Symptomen einer Hämolyse (etwa bei Erstdiagnose aber auch bei unzureichender Krankheitskontrolle unter Therapie), zum anderen das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes, der unter einer Vortherapie erreicht wurde.

Die Fragestellungen und die vom G-BA für das gesamte Anwendungsgebiet festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab ^b
2	Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden	

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung klinisch stabil sind, zwar getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Den Zusatznutzen leitet der pU für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren. Die vorliegende Bewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 separat durchgeführt.

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

Ergebnisse Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität

Studienpool

Der Studienpool für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie 301.

Studiencharakteristika der Studie 301

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb der 3 Monate vor Screening mindestens 1 der folgenden PNH-assoziierten Symptome als Zeichen für eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event, MAVE), Dysphagie oder erektile Dysfunktion, zurückliegende Transfusion von Erythrozytenkonzentrat aufgrund von PNH. Eingeschlossen wurden zudem ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert von $\geq 1,5$ -mal der oberen Grenze des Normbereichs (ULN). Von der Zulassung sind auch Patientinnen und Patienten umfasst, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Diese waren in die Studie 301 nicht eingeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (N = 125) oder Eculizumab (N = 121) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren LDH-Wert zu Screening (1,5- bis < 3-mal ULN oder ≥ 3 -mal ULN) und Transfusionsvorgeschichte (0, 1 bis 14 oder > 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation). Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 26 Wochen.

Ravulizumab und Eculizumab wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

In der Studie 301 waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, operationalisiert als Normalisierung des LDH-Wertes, als co-primäre Endpunkte definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Supportive Therapie in der Studie 301

Eine Begleitbehandlung war gemäß Studienprotokoll erlaubt, wenn diese aus Sicht der Prüferin oder des Prüfers im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich waren. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 301 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Meningokokken-Infektionen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT]-Fatigue) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie 301 trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

MAVE

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue, wird die Responderanalyse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 301 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Abbrüche wegen UEs sind in der Studie 301 nicht aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Meningokokken-Infektionen

Der Endpunkt Meningokokken-Infektionen war in der Studie über eine Zusammenfassung von bevorzugten Begriffen (PTs) aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) operationalisiert. Dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für diese Operationalisierung sind in der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass keine durch Meningokokken verursachten Infektionen aufgetreten sind.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung

Studienpool

Der Studienpool für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie 302.

Studiencharakteristika der Studie 302

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor für mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und klinisch stabil waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Wert von $\leq 1,5$ -mal ULN aufweisen und der LDH-Wert durfte in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation nicht > 2 -mal ULN gewesen sein. Zudem durfte bei den Patientinnen und Patienten in den 6 Monaten vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation kein MAVE aufgetreten sein.

Insgesamt wurden 197 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (N = 98) oder Eculizumab (N = 99) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Faktor Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der 1. Dosis der Studienmedikation erhalten ja oder nein). Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 26 Wochen.

Ravulizumab und Eculizumab wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie 302 war die Hämolyse, operationalisiert als mittlere Veränderung des LDH-Wertes zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Supportive Therapie in der Studie 302

Eine Begleitbehandlung war gemäß Studienprotokoll erlaubt, wenn diese aus Sicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Rahmen der Therapie oder zur Behandlung von UEs erforderlich waren. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 302 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, Transfusionsvermeidung, SUEs und Meningokokken-Infektionen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie 302 trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität***MAVE***

Für den Endpunkt MAVE trat weder im Ravulizumab-Arm noch im Eculizumab-Arm ein Ereignis auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue, wird die Responderanalyse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte zu Woche 26 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 302 über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Es ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet. Für die Aussage zum Zusatznutzen hat dies keine Konsequenzen, da sich für keine der untersuchten Domänen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Abbrüche wegen UEs sind in der Studie 302 nicht aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Spezifische UEs*Meningokokken-Infektionen

Der Endpunkt Meningokokken-Infektionen war in der Studie über eine Zusammenfassung von PTs aus dem MedDRA operationalisiert. Dabei ist unklar welche PTs berücksichtigt wurden. Für diese Operationalisierung sind in der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle durch Meningokokken verursachten Infektionen relevant. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass keine durch Meningokokken verursachten Infektionen aufgetreten sind.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 zeigen sich in der Studie 301 weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Fragestellung 2 zeigen sich in der Studie 302 weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ravulizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 PNH mit Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität ^b	Eculizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden		Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es lagen nur Daten für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität übertragen werden können.
c: Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.