

## 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 Zilucoplan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zilucoplan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen oder diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU gibt im Dossier zwar an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu folgen, und benennt Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. In seine Bewertung schließt der pU jedoch Studien gegenüber jeglicher Vergleichstherapie ein und basiert seine Bewertung maßgeblich auf placebokontrollierte Studien. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten 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 RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 12 Wochen festlegt.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu Zilucoplan durch, die jegliche Vergleichstherapie umfasst, und identifiziert darüber die placebokontrollierten Studien MG0009 und MG0010 (RAISE), die für die Zulassung von Zilucoplan maßgeblich waren. Der pU führt für seine Bewertung Metaanalysen dieser Studien durch und ordnet nach seiner Angabe den Zusatznutzen von Zilucoplan anhand der Ergebnisse der Metaanalysen gegenüber Placebo ein.

Zusätzlich stellt der pU in Anhang 4-J, in Modul 4 A des Dossiers, ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkompator Placebo dar, der nach seiner Angabe zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dient. Der pU legt diesen indirekten Vergleich nur ergänzend im Anhang 4-J von Modul 4 A des Dossiers (und nicht aufgearbeitet in den entsprechenden vorgesehenen Abschnitten in Modul 4 A) vor. Zudem führt er keine Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich durch. Sowohl der Vergleich gegenüber Placebo als auch der Vergleich gegenüber Ravulizumab basieren dabei auf einer Behandlungsdauer von 12 Wochen.

Der pU schlussfolgert auf Basis der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Daten (zum Vergleich gegenüber Placebo bzw. Ravulizumab über jeweils 12 Wochen), dass insgesamt ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorläge, der nicht quantifizierbar sei, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulasse.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

Die Studien MG0009 und MG0010 sowie die vom pU vorgelegten Metanalysen zu diesen Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Darüber hinaus ist die Studiendauer mit dem Vergleich über 12 Wochen jeweils zu kurz, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit typischerweise

fluktuierendem Krankheitsverlauf, die eine langfristige Therapie benötigt. Daher ist ein Vergleich über mindestens 24 Wochen Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendig.

Der vom pU ergänzend dargestellte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht geeignet. Der pU legt den indirekten Vergleich nur ergänzend im Anhang anstatt in den entsprechenden dafür vorgesehenen Abschnitten der Dossievorlage und ohne Informationsbeschaffung vor. Die Aufarbeitung der Daten entspricht dabei nicht den Vorgaben gemäß Dossievorlage. Unabhängig von der mangelnden Aufarbeitung der Daten erfüllt der indirekte Vergleich – analog zu den Studien MG0009 und MG0010 – nicht die im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen, sondern untersucht lediglich den Vergleich über 12 Wochen Behandlung.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Zilucoplan.

Tabelle 3: Zilucoplan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden. c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen oder diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.