

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab
**Neues Anwendungsgebiet: paroxysmale
nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische
Patientinnen und Patienten**

Berlin, den 24. Januar 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1264,

Auftrag: A21-125, Version 1.0, Stand: 21.12.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5137/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-720.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-10-01-D-720:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/742/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	4
Bewertung der AkdÄ	4
Eingereichte Studien	5
Bewertung der AkdÄ	5
Endpunkte	6
Nutzen	6
Schaden	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeiten des Zusatznutzens	7
Bewertung der AkdÄ	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG2/4K-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiiierende Untereinheit des terminalen Komplementkomplexes C5b-9) hemmt und die Bildung des C5b-9 verhindert (1).

Ravulizumab war bisher zugelassen zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischen hämolytisch-urämischem Syndrom und zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) (1).

Ravulizumab ist seit 1. September 2021 auch zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit einer PNH zugelassen (1). Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, S. 6]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH		
1	mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität ^b	Eculizumab ^c
2	die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden ^b	Eculizumab ^c

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

b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Ravulizumab nicht angezeigt ist.

c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.

PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Bewertung der AkdÄ

Die vom G-BA getroffene Festlegung von Eculizumab als ZVT ist für beide Fragestellungen adäquat.

Auch der Auftrennung der Indikationen ist zuzustimmen. Ravulizumab und Eculizumab werden in der Onkopedia-Leitlinie PNH (2) als medikamentöse Therapieoptionen genannt, sofern keine potenziell kurativen Therapien (z. B. bei aplastischen Anämien eine allogene Stammzelltransplantation) indiziert und/oder möglich sind. Ein ähnliches Vorgehen ist einem Konsensus-Statement aus Brasilien zu entnehmen (3).

Der pegylierte C3-Komplementinhibitor Pegcetacoplan (4) ist bei erwachsenen Patienten mit PNH und unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab nach drei Monaten möglicherweise einer weiteren Therapie mit Eculizumab überlegen (5). Pegcetacoplan ist jedoch bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen und bei Erwachsenen nur bei unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab und kommt somit als ZVT nicht infrage.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT. Er betrachtet die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patienten, die nach mindestens sechsmonatiger Behandlung mit Eculizumab klinisch stabil sind, zwar in zwei Kohorten getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in zwei Fragestellungen vor.

Die Bewertung des IQWiG wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten separat für die beiden Fragestellungen 1 und 2 vorgenommen. Die Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet sollte 24 Wochen betragen. Die AkdÄ stimmt zu, dass bei chronischer Therapie bzw. potenziell lebenslanger Therapie die Studiendauer mindestens 24 Wochen betragen sollte.

Eingereichte Studien

Mangels direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT) legt der pU für die Nutzenbewertung die beiden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab (6) und M07-005 mit Eculizumab (7) als Intervention vor und führt auf deren Basis einen rein deskriptiven Vergleich durch. [IQWiG Dossierbewertung, S. 7–8]

Die Studie ALXN1210-PNH-304 über 26 Wochen umfasst zwölf Patienten (vier bez. Fragestellung 1 und acht bez. Fragestellung 2).

Die Studie M07-005 über zwölf Wochen umfasst sieben Patienten (alle Patienten bez. Fragestellung 1).

Bewertung der AkdÄ

Die Unterteilung zwischen pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH

1. mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität und
2. klinisch stabilen, die mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden,

ist adäquat.

Die äußerst geringen Fallzahlen und die unterschiedlichen Studienbedingungen erlauben aber keinen validen Vergleich der beiden Wirkstoffe in der Indikation PNH.

Wegen der geringen Größe der Studienpopulationen war auch ein indirekter Vergleich nicht möglich.

Somit sind die vom pU vorgelegten Daten als Grundlage für eine vergleichende Nutzenbewertung unzureichend.

Endpunkte

Nutzen

Der pU führt im Sinne eines deskriptiven Vergleichs Daten auf zur

- Mortalität (als schwere unerwünschte Ereignisse (SUE))
- hämolytischen Aktivität (Veränderung des LDH zu Baseline und Patientenanteil mit LDH-Normalisierung)
- Durchbruchhämolysen
- Transfusionsvermeidung (nötige Erythrozytenkonzentrate und Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung)
- Hämoglobin-Stabilisierung (Hämoglobin-Spiegel relativ zur Baseline und Patientenanteil mit stabilem Hämoglobin)
- Fatigue (Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert vs. Baseline und Anteil mit klinisch relevanter Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert)

Deskriptive Ergebnisse sind u. a. den Tabellen 4-3 des Modul 4A (S. 21/334 ff.), 4-4 (S. 25/334), 4-5 (S. 26/334 ff.), 4-6 (S. 30/334) und 4-7 (S. 32/334 ff.) zu entnehmen.

Zu der Fragestellung 2 liegen keine Daten für Eculizumab vor, zu der Fragestellung 1 liegen nicht zu allen Endpunkten Daten für Eculizumab vor.

Insgesamt bieten die Ergebnisse zu keinem Endpunkt belastbare Daten für eine Nutzenbewertung.

Schaden

Der pU gibt im Sinne eines deskriptiven Vergleichs Daten an zur

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und SUE, inklusive der Inzidenz schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE)
- Immunogenität von gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichteten Antikörpern

Deskriptive Ergebnisse sind z. B. den Tabellen 4-8 und 4-80 des Modul 4A (S. 35/334 ff. bzw. S. 248/334 ff.) zu entnehmen.

Der pU sieht bei den UE einen numerischen Vorteil für einzelne Endpunkte, da bei längerer Dauer (26 Wochen) gegenüber der ZVT (12 Wochen) teils weniger, zumindest aber nicht mehr UE und SUE beobachtet wurden: z. B. für UE insgesamt (beide Fragen auf Basis von 12 vs. 7 Patienten) 83,3 % vs. 100 % und für SUE 25,0 % vs. 28,6 %.

Insgesamt bieten aber auch diese Ergebnisse keine belastbaren Daten für die Nutzenbewertung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeiten des Zusatznutzens

Bewertung der AkdÄ

Insgesamt ist dem IQWiG zuzustimmen, dass ein Zusatznutzen für Ravulizumab in keiner der beiden Fragestellungen gegenüber der ZVT Eculizumab belegt ist. Auch eine Äquivalenz bezüglich des Nutzens und der Sicherheit zwischen Ravulizumab und Eculizumab ist nicht belegt bzw. kann aufgrund der vorgelegten Daten nicht belegt werden. Wegen der unterschiedlichen Halbwertszeiten (Eculizumab $11,3 \pm 3,4$ Tage, Ravulizumab $49,7 \pm 8,9$ Tage) benötigen Kinder und Jugendliche bei der Behandlung mit Eculizumab in der Regel 26 Infusionen pro Jahr; bei Ravulizumab sind es dagegen nur sechs Infusionen pro Jahr bzw. 13 Infusionen für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg. Die Reduktion der notwendigen Infusionsfrequenz könnte ein Vorteil der Therapie mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab sein; Daten zu einem Einfluss auf die Lebensqualität oder die Therapieadhärenz wurden allerdings nicht vorgelegt. Aus allgemeinen pharmakologischen Erwägungen kann eine lange Halbwertszeit auch von Nachteil sein: Wenn ein Wirkstoff wegen einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung oder einer infektiösen Komplikation abgesetzt werden muss, führt das bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit nur zu einem sehr verzögerten Abklingen der Blutkonzentrationen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9]

Fazit

Die AkdÄ sieht für Ravulizumab in dem Anwendungsgebiet PNH für pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg

- mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität (Fragestellung 1)
- die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden (Fragestellung 2)

jeweils gegenüber der ZVT Eculizumab einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. Alexion Europe SAS: Fachinformation "Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Ultomiris 1100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 12. Januar 2022). Stand: November 2019.
3. Cancado RD, Araujo ADS, Sandes AF et al.: Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021; 43: 341-348.
4. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ): Fachinformation "Aspaveli 1080 mg Infusionslösung". Stand: Dezember 2021.
5. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al.: Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021; 384: 1028-1037.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406507> (A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)). Letzter Zugriff: 12. Januar 2022.
7. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM et al.: Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1544-1550.