

Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG



Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.10.2022

Interne Projektnummer

A22-115

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

- Markus Ebke, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, DIAKOVERE Krankenhaus gGmbH, Standort 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

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Claudia Schlemminger.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Merlin Bittlinger
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Kirsten Janke
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Christoph Schürmann

Schlagwörter

Ravulizumab, Myasthenia Gravis, Nutzenbewertung, NCT01997229, NCT03920293

Keywords

Ravulizumab, Myasthenia Gravis, Benefit Assessment, NCT01997229, NCT03920293

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 als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.

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 21.10.2022 übermittelt.

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.

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.

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	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ 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	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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 Dossiervorlagen 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“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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“ (Version 03/2020) 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.15
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt.....	I.17
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.17
I 3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.17
I 3.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz.....	I.20
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.24
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.24
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung	I.26
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.26
I 4.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.27
I 4.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz.....	I.29
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.31
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.32
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.33
I 6 Literatur.....	I.34
I Anhang A Suchstrategien.....	I.37
I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien	I.39
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.48

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab	I.5
Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab	I.15
Tabelle 5: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.33
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien CHAMPION und REGAIN.....	I.39
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien CHAMPION und REGAIN	I.41
Tabelle 8: Charakterisierung der Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch in der vom pU eingeschlossene Studie CHAMPION – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie	I.43
Tabelle 9: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in der vom pU eingeschlossenen Studie CHAMPION, Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie	I.45
Tabelle 10: Therapieanpassungen in der vom pU eingeschlossenen Studie CHAMPION, Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie	I.47

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IPW	Inverse Propensity Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison (matching-adjustierter indirekter Vergleich)
MG-ADL	Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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 21.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d}
2	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis	Eculizumab ^{d, e, f}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In den vorliegenden Leitlinie werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. In einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.
d. 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 für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.
e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Eskalationstherapie infrage kommt und Cyclophosphamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Basistherapeutikum darstellt.
f. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern erforderlich, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Im Interventions- und Vergleichsarm sollten vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und benennt für Fragestellung 1 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe und für Fragestellung 2 Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt

Ergebnisse

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT ALXN1210-MG-306 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung CHAMPION genannt). Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 1 keine zusätzliche relevante RCT für den direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zur Behandlung mit Ravulizumab. Die Studie ist unterteilt in eine 26-wöchige randomisierte kontrollierte Studienphase, an die sich eine offene Extensionsphase (bis zu 2 Jahre) anschließt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste mindestens 6 Monate vor dem Screening gestellt und zudem u. a. durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein.

In die Studie CHAMPION wurden insgesamt 175 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Ravulizumab ± Hintergrundtherapie oder Placebo ± Hintergrundtherapie zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ravulizumab durch Gabe einer gewichtsabhängigen Initialdosis an Tag 1, gefolgt von einer gewichtsabhängigen Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Ravulizumab entspricht bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung jedoch nicht vorgeschrieben.

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden. Für Cholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Vorgehen des pU

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Teilpopulation der Studie CHAMPION heran, die aus Sicht des pU Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung umfasst (nachfolgend als nicht refraktäre Teilpopulation bezeichnet). Der pU berücksichtigt in der nicht refraktären Teilpopulation Patientinnen und Patienten, die mit nur 1 Immunsuppressivum behandelt wurden und keine chronische Behandlung (mindestens alle 3 Monate) mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese / Plasmaaustausch erhielten, oder die kein Immunsuppressivum innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening erhielten. Immunsuppressiva umfassten dabei

Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat, sowie Cyclophosphamid oder Rituximab in der Vorbehandlung. Insgesamt ordnet der pU nach dieser Definition 66 Patientinnen und Patienten der nicht refraktären Teilpopulation zu (38 % der Studienpopulation; Interventionsarm: n = 37; Vergleichsarm: n = 29).

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei werden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus als geeignete Komparatoren erachtet. Gemäß G-BA wird in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.

Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung ist in der Studie nicht vorgesehen

Zwar war die Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (inklusive oralen Kortikosteroiden) als Hintergrundtherapie in der Studie CHAMPION möglich, jedoch nur, sofern die Patientinnen und Patienten den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe bereits vor Beginn der Studie und in stabiler Dosis erhalten hatten. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Auch zu Studienbeginn war eine Optimierung der Hintergrundtherapie gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, stand demnach in der Studie nicht zur Verfügung. Auch Dosisanpassungen zur Optimierung der Therapie waren in der Studie nicht vorgesehen.

Vorliegende Angaben stellen adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage

Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten, zur Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie zu Therapieanpassungen im Studienverlauf legt der pU ausschließlich für die Studienpopulation vor, nicht jedoch für die von ihm für Fragestellung 1 herangezogene Teilpopulation (Interventionsarm: n = 37; Vergleichsarm: n = 29). Damit lässt

sich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht beurteilen. Die für die Studienpopulation (Interventionsarm: n = 86; Vergleichsarm: n = 89) der Studie CHAMPION vorliegenden Angaben stellen die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Teilpopulation allerdings infrage.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Angaben zur Studienpopulation ist zu vermuten, dass ein relevanter Anteil entweder keinen der von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Wirkstoffe oder ausschließlich eine symptomatische Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren erhielt. Inwiefern dies für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung in der Studie als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden kann, diskutiert der pU im Dossier nicht. In der vorliegenden Indikation stellt – unabhängig von einer symptomatischen Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren – die Gabe von Glukokortikoiden in Kombination mit steroidsparendem Azathioprin eine gängige Therapie dar. Warum für die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation bzw. nicht refraktären Teilpopulation ggf. eine bestimmte Therapie (z. B. mit Immunsuppressiva) oder auch eine Optimierung der verabreichten Wirkstoffe nicht infrage kam (z. B. aufgrund von fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten), geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

Bei Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung, die nach Angabe des pU in der von ihm herangezogenen Teilpopulation berücksichtigt werden, ist jedoch wie zuvor beschrieben und unter Berücksichtigung der MG-ADL-Werte von im Mittel etwa 9 bis 10 Punkten zu Studienbeginn davon auszugehen, dass grundsätzlich noch Möglichkeiten für eine weitere Optimierung der Therapie bestehen. Es ist somit für die vorliegende Nutzenbewertung davon auszugehen, dass zumindest für einen Teil der vom pU vorgelegten Population mit weiterer Optimierung der Therapie eine bessere Kontrolle der Symptomatik hätte erreicht werden können. Insgesamt erfolgte jedoch im Verlauf der randomisierten kontrollierten Studienphase nur in Einzelfällen eine Therapieanpassung durch Dosisanpassungen oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe.

Zusammenfassend ist auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen fraglich, ob bei den Patientinnen und Patienten in der nicht refraktären Teilpopulation eine unzureichende Therapie fortgeführt wurde, oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung möglich gewesen wären. Damit bleibt unklar, ob im Vergleichsarm für diese Patientinnen und Patienten mit der verabreichten Hintergrundtherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Insgesamt deuten die vorliegenden Angaben auf eine potenzielle Untertherapie im Vergleichsarm der Studie CHAMPION hin. Damit sind die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Ergebnisse zu

Endpunkten der Kategorie Morbidität potenziell zum Vorteil von Ravulizumab verzerrt. Beispielsweise liegen die beobachteten Effekte für den Morbiditätsendpunkt MG-ADL (in der relevanten Operationalisierung: Verbesserung um ≥ 4 Punkte entsprechend 15 % der Skalenspannweite) nicht in einer deutlichen Größenordnung und könnten damit potenziell allein durch eine Untertherapie im Vergleichsarm zustande gekommen sein.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung für erwachsene Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Fragestellung 2 identifiziert.

Der pU legt daher im Dossier einen indirekten Vergleich für die Bewertung von Ravulizumab gegenüber Eculizumab basierend auf der von ihm identifizierten Studie CHAMPION zu Ravulizumab und der Studie ECU-MG-301 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung REGAIN genannt) zu Eculizumab vor.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – indirekter Vergleich basierend auf den Studien CHAMPION und REGAIN

Studie CHAMPION

Die Studie CHAMPION wurde vom pU auch zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 1 herangezogen und bereits im vorherigen Abschnitt der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zur Behandlung mit Eculizumab über 26 Wochen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste u. a. durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre Erkrankung aufweisen, die gemäß Studienprotokoll folgendermaßen definiert war:

- fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva
oder
- ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.

Immunsuppressiva umfassten dabei u. a. Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid.

In die Studie REGAIN wurden insgesamt 126 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Eculizumab \pm Hintergrundtherapie oder Placebo \pm Hintergrundtherapie zugewiesen.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Eculizumab durch Gabe einer Initialdosis, gefolgt von einer Erhaltungsdosis. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Eculizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation.

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhalten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden. Für Cholinesterase-

Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien in der vorliegenden Datensituation nicht adäquat

Der pU zieht für Fragestellung 2 in Modul 4 A Ergebnisse aus einer auf Propensity Scores basierenden Methode (IPW) zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Sinne eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Die Wahl dieser IPW-Analyse begründet er im Dossier nicht. Nach eigener Angabe im Dossier liegen dem pU als Sponsor der Studien CHAMPION und REGAIN jeweils patientenindividuelle Daten zu beiden Studien vor. Darüber hinaus weisen die Studien abgesehen von der eingeschlossenen Patientenpopulation, die für die Studie CHAMPION im Gegensatz zur Studie REGAIN auch Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung umfasst, ein ähnliches Studiendesign auf. Zudem beinhalten beide Studien eine ähnliche Vergleichsintervention (Placebo \pm Hintergrundtherapie), sodass ein Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich vorliegt. In der vorliegenden Datensituation ist die Durchführung eines Vergleichs einzelner Arme nicht adäquat. Vielmehr stellt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, wie der pU ihn in Modul 5 des Dossiers vorlegt, beispielsweise eine adäquate Analyse dar. Die Ergebnisse dieses adjustierten indirekten Vergleichs sind jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis abzuleiten. Dies wird im Folgenden erläutert.

Adjustierter indirekter Vergleich umfasst auf Seiten der Intervention in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zieht der pU in Modul 5 (wie auch bei seinen Analysen in Modul 4 [Vergleich einzelner Arme mittels IPW-Methode]) auf beiden Seiten des Vergleichs jeweils die Studienpopulation der Studie CHAMPION bzw. REGAIN heran. Für die Studie REGAIN zur Behandlung mit Eculizumab umfasst die Studienpopulation gemäß Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. In

der Studie CHAMPION gab es gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien jedoch keine Einschränkung hinsichtlich der Refraktärität der Erkrankung. Die Studienpopulation der Studie CHAMPION umfasst – gemäß Vorgehen des pU für Fragestellung 1 – in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten (38 %) mit nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. Damit bildet die Studienpopulation zum einen nicht die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 2 ab. Zum anderen kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs vorliegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung für erwachsene Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, 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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis	Eculizumab ^{d, e, f}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. In den vorliegenden Leitlinie werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. In einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
 c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.
 d. 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 für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.
 e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Eskalationstherapie infrage kommt und Cyclophosphamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Basistherapeutikum darstellt.
 f. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern erforderlich, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Im Interventions- und Vergleichsarm sollten vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d}
2	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis	Eculizumab ^{d, e, f}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In den vorliegenden Leitlinie werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. In einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.
d. 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 für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.
e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Eskalationstherapie infrage kommt und Cyclophosphamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Basistherapeutikum darstellt.
f. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern erforderlich, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Im Interventions- und Vergleichsarm sollten vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und benennt für Fragestellung 1 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe und für Fragestellung 2 Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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. Dies entspricht insofern den Einschlusskriterien des pU, als dieser ebenfalls RCTs in seiner Informationsbeschaffung berücksichtigt (mit einer geringfügig abweichenden Mindestdauer von 26 Wochen). Darüber hinaus sucht der pU für die Intervention zwar auch nach weiteren Studientypen, dies bleibt jedoch ohne Konsequenz, da der pU ausschließlich RCTs identifiziert und für seine Bewertung berücksichtigt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ravulizumab (Stand zum 02.09.2022)
- bibliografische Recherche zu Ravulizumab (letzte Suche am 25.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ravulizumab (letzte Suche am 02.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ravulizumab (letzte Suche am 02.09.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 18.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT ALXN1210-MG-306 [2-6] (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung CHAMPION genannt). Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies ist insbesondere darin begründet, dass aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht hervorgeht, dass im Vergleichsarm der Studie mit der verabreichten Hintergrundtherapie die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe umgesetzt wurde (zur detaillierten Begründung siehe nachfolgende Abschnitte).

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 1 keine zusätzliche relevante RCT für den direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

I 3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zur Behandlung mit Ravulizumab (siehe Tabelle 6 in I Anhang B). Die Studie ist unterteilt in eine 26-wöchige randomisierte kontrollierte Studienphase, an die sich eine offene Extensionsphase (bis zu 2 Jahre) anschließt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste mindestens 6 Monate vor dem Screening gestellt und durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein. Zusätzlich musste eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests (nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Elektromyographie),
- positiver Anti-Cholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z. B. Edrophonium-Test) oder
- nachgewiesene Verbesserung der Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt.

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 Patientinnen und Patienten durften keine Thymektomie, Thymomektomie oder Thymus-Operation innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Hintergrundtherapie mit Immunsuppressiva, oralen Kortikosteroiden oder Cholinesterase-Inhibitoren erhielten, mussten diese vor Studienbeginn für einen bestimmten Zeitraum je nach Wirkstoff in stabiler Dosis erhalten haben und während der Studie stabil fortführen.

In die Studie CHAMPION wurden insgesamt 175 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Ravulizumab \pm Hintergrundtherapie (N = 86) oder Placebo \pm Hintergrundtherapie (N = 89) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik und Japan).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ravulizumab durch Gabe einer gewichtsabhängigen Initialdosis an Tag 1, gefolgt von einer gewichtsabhängigen Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Ravulizumab entspricht bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation [7]. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung jedoch nicht vorgeschrieben.

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat,

Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden (Details siehe Tabelle 7 in I Anhang B). Für Cholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Falls dennoch Anpassungen erfolgen sollten beispielsweise aufgrund von Toxizität, war dies nur nach Zustimmung des Studiensponsors möglich. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Auch eine Behandlung mit Rituximab, Eculizumab (oder anderen Komplement-Inhibitoren) sowie eine chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder eine chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen waren nicht erlaubt. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes jedoch möglich. In diesem Fall war ggf. eine zusätzliche Gabe der Studienmedikation erforderlich (Details siehe Tabelle 7 in I Anhang B).

Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten 26-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten des Interventions- und Vergleichsarms an der offenen Extensionsphase der Studie teilnehmen, in der allen Patientinnen und Patienten Ravulizumab verabreicht wurde.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie CHAMPION, der eingesetzten Intervention und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Vorgehen des pU

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Teilpopulation der Studie CHAMPION heran, die aus Sicht des pU Patientinnen

und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung umfasst (nachfolgend als nicht refraktäre Teilpopulation bezeichnet). Der pU berücksichtigt in der nicht refraktären Teilpopulation Patientinnen und Patienten, die mit nur 1 Immunsuppressivum behandelt wurden und keine chronische Behandlung (mindestens alle 3 Monate) mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese / Plasmaaustausch erhielten, oder die kein Immunsuppressivum innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening erhielten. Immunsuppressiva umfassten dabei Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat, sowie Cyclophosphamid oder Rituximab in der Vorbehandlung. Insgesamt ordnet der pU nach dieser Definition 66 Patientinnen und Patienten der nicht refraktären Teilpopulation zu (38 % der Studienpopulation; Interventionsarm: n = 37; Vergleichsarm: n = 29).

Angaben zur Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der nicht refraktären Teilpopulation der Studie CHAMPION können ebenso wie Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation Tabelle 8 in I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

I 3.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur nicht refraktären Teilpopulation der Studie CHAMPION sind nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht hervorgeht, dass im Vergleichsarm der Studie mit der verabreichten Hintergrundtherapie die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe umgesetzt wurde. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei werden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus als geeignete Komparatoren erachtet. Gemäß G-BA wird in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.

Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung ist in der Studie nicht vorgesehen

Zwar war die Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (inklusive oralen Kortikosteroiden) als Hintergrundtherapie in der Studie CHAMPION möglich, jedoch nur, sofern die Patientinnen und Patienten den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe bereits vor Beginn der Studie und in stabiler Dosis erhalten hatten (siehe Tabelle 7 in I Anhang B). Wie in Abschnitt I 3.1.1 bereits beschrieben war eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Auch zu Studienbeginn war eine Optimierung der Hintergrundtherapie gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, stand demnach in der Studie nicht zur Verfügung. Auch Dosisanpassungen zur Optimierung der Therapie waren in der Studie nicht vorgesehen.

Vorliegende Angaben stellen adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage

Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten, zur Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie zu Therapieanpassungen im Studienverlauf legt der pU ausschließlich für die Studienpopulation vor, nicht jedoch für die von ihm für Fragestellung 1 herangezogene Teilpopulation (Interventionsarm: n = 37; Vergleichsarm: n = 29; siehe Tabelle 9 und Tabelle 10 in I Anhang B). Damit lässt sich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht beurteilen. Die für die Studienpopulation (Interventionsarm: n = 86; Vergleichsarm: n = 89) der Studie CHAMPION vorliegenden Angaben stellen die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Teilpopulation allerdings infrage. Dies wird nachfolgend erläutert.

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns erhielten 76 Patientinnen und Patienten der Studienpopulation im Interventionsarm bzw. 81 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 Immunsuppressivum, wobei Kortikosteroide, Mycophenolat Mofetil und Azathioprin am häufigsten verabreicht wurden. 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 8 Patientinnen und Patienten der Studienpopulation im Vergleichsarm der Studie CHAMPION erhielten dagegen zum Zeitpunkt des Studienbeginns kein Immunsuppressivum (siehe Tabelle 9 in I Anhang B). Gemäß Definition des pU einer Nicht-Refraktärheit der generalisierten Myasthenia gravis (siehe Abschnitt I 3.1.1) ist anzunehmen, dass diese Patientinnen und Patienten in der von ihm herangezogenen Teilpopulation für Fragestellung 1 enthalten sind. Unter dieser Annahme würde die Patientengruppe ohne immunsuppressive Therapie mit 27 % bzw. 28 % im Interventions- bzw. Vergleichsarm etwa ein Drittel der nicht refraktären Teilpopulation darstellen. Cholinesterase-Inhibitoren, insbesondere Pyridostigmin(-Bromid), erhielten zu Studienbeginn als

Begleitmedikation 84 % der Patientinnen und Patienten der Studienpopulation im Interventionsarm sowie 79 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Für die Teilpopulation bleibt unklar, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren zu Studienbeginn erhielt.

Insgesamt bleibt auf Basis der verfügbaren Angaben unklar, wie vielen Patientinnen und Patienten der Teilpopulation zu Studienbeginn Wirkstoffe verabreicht wurden, die gemäß G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet werden. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Angaben zur Studienpopulation ist jedoch zu vermuten, dass ein relevanter Anteil entweder keinen der von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Wirkstoffe oder ausschließlich eine symptomatische Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren erhielt. Inwiefern dies für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung in der Studie als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden kann, diskutiert der pU im Dossier nicht. In der vorliegenden Indikation stellt – unabhängig von einer symptomatischen Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren – die Gabe von Glukokortikoiden in Kombination mit steroid-sparendem Azathioprin eine gängige Therapie dar [8,9]. Warum für die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation bzw. der nicht refraktären Teilpopulation ggf. eine bestimmte Therapie (z. B. mit Immunsuppressiva) oder auch eine Optimierung der verabreichten Wirkstoffe nicht infrage kam (z. B. aufgrund von fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten), geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor. Auch Subgruppenanalysen zu Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Therapie mit Immunsuppressiva, die in der vorliegenden Nutzenbewertung näherungsweise betrachtet werden könnten, liegen im Dossier nicht vor. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Ravulizumab hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) solche Analysen ebenfalls gefordert [10]. Diese wurden vom pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens jedoch nicht vorgelegt.

Bei Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung, die nach Angabe des pU in der von ihm gebildeten Teilpopulation berücksichtigt werden, ist jedoch wie zuvor beschrieben davon auszugehen, dass grundsätzlich noch Möglichkeiten für eine weitere Optimierung der Therapie bestehen, insbesondere, wenn diese ausschließlich auf einer symptomatischen Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren basiert, ohne den Einsatz einer immunsuppressiven Therapie. Auch für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine immunsuppressive Therapie erhielten, bleibt unklar, ob eine weitere Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm der Studie durch Therapieanpassungen (z. B. die Hinzunahme eines Wirkstoffs) möglich gewesen wäre. Der MG-ADL-Wert der nicht refraktären Teilpopulation von im Mittel etwa 9 bis 10 Punkten zu Studienbeginn deutet darauf hin, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung keine milde Symptomatik aufwies. Es ist somit für die vorliegende Nutzenbewertung davon auszugehen, dass zumindest für einen Teil der vom pU

vorgelegten Population mit weiterer Optimierung der Therapie eine bessere Kontrolle der Symptomatik hätte erreicht werden können. Insgesamt erfolgte jedoch nur bei wenigen Patientinnen und Patienten der Studienpopulation eine Therapieanpassung im Verlauf der randomisierten kontrollierten Studienphase (siehe Tabelle 10 in I Anhang B). Entsprechend der Vorgaben der Studienplanung wurden nur in Einzelfällen neue Wirkstoffe hinzugenommen oder Dosisanpassungen vorgenommen. Eine Notfalltherapie bei gemäß Studienprotokoll definierter klinischer Verschlechterung erhielten während der randomisierten kontrollierten Studienphase mehr Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als im Interventionsarm (Interventionsarm vs. Vergleichsarm, vom pU vorgelegte nicht refraktäre Teilpopulation: 1 [3 %] vs. 5 [17 %], Studienpopulation: 8 [9 %] vs. 14 [16 %]).

Zusammenfassend ist auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen fraglich, ob bei den Patientinnen und Patienten in der nicht refraktären Teilpopulation eine unzureichende Therapie fortgeführt wurde, oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung möglich gewesen wären. Damit bleibt unklar, ob im Vergleichsarm für diese Patientinnen und Patienten mit der verabreichten Hintergrundtherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Insbesondere die vom pU für Fragestellung 1 herangezogene Teilpopulation könnte in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten umfassen, die von einer Therapieoptimierung potenziell hätten profitieren können. So hätte beispielsweise für Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns kein Immunsuppressivum erhielten, die Hinzunahme eines Immunsuppressivums eine Therapieoptimierung darstellen können. Auch für die Patientengruppe, die bereits 1 Immunsuppressivum erhielt, bleibt unklar, inwiefern eine Optimierung beispielsweise durch die Hinzunahme eines 2. Wirkstoffs möglich gewesen wäre. Wie zuvor beschrieben stellt in der vorliegenden Indikation die Gabe von Glukokortikoiden in Kombination mit steroidsparendem Azathioprin, d. h. also die Gabe von 2 Immunsuppressiva, eine gängige Therapie dar [8,9]. Insgesamt deuten die vorliegenden Angaben auf eine potenzielle Untertherapie im Vergleichsarm der Studie CHAMPION hin. Damit sind die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Morbidität potenziell zum Vorteil von Ravulizumab verzerrt. Beispielsweise liegen die beobachteten Effekte für den Morbiditätsendpunkt MG-ADL (in der relevanten Operationalisierung: Verbesserung um ≥ 4 Punkte entsprechend 15 % der Skalenspannweite [11]) nicht in einer deutlichen Größenordnung und könnten damit potenziell allein durch eine Untertherapie im Vergleichsarm zustande gekommen sein.

Weitere Limitationen der vom pU vorgelegten Daten

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie CHAMPION aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, liegt folgende Unsicherheit bezüglich der vom pU gebildeten Patientenpopulation vor:

Auch wenn in der Literatur zur generalisierten Myasthenia gravis keine einheitliche Definition einer refraktären Erkrankung vorliegt, führen mehrere Publikationen [12-16] – auf die der pU im Dossier z. T. auch verweist – neben weiteren Kriterien ein fehlendes Ansprechen auf vorherige Therapien für die Definition der Refraktärigkeit an. Ein fehlendes Ansprechen auf immunsuppressive Therapien war auch in der Studie REGAIN Teil der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt I 4.1.1), auf deren Basis die Zulassung von Eculizumab [17,18] für Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis erfolgte.

In Modul 4 A gibt der pU an, Patienten und Patienten mit refraktärer Erkrankung anhand der Einschlusskriterien der Studie REGAIN aus der Teilpopulation für Fragestellung 1 auszuschließen, um so die Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung der Studienpopulation der Studie CHAMPION zu definieren. Es ist jedoch unklar, inwiefern Informationen zum Ansprechen auf vorangehende immunsuppressive Therapien vom pU bei der Bildung der nicht refraktären Teilpopulation tatsächlich berücksichtigt wurden. Gemäß Angaben in den Zusatzanalysen für das Dossier [6] wendet der pU eine Definition für die Bildung der Teilpopulation für Fragestellung 1 an, die einzig berücksichtigt, ob bzw. wie viele Immunsuppressiva die Patientinnen und Patienten erhielten und ob eine chronische Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese / Plasmaaustausch erfolgte (siehe auch Abschnitt I 3.1.1). Der pU legt keine Angaben zu Vor- und Begleittherapien für die von ihm gebildeten nicht refraktären Teilpopulation – sowie die aufgrund einer refraktären Erkrankung ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten – der Studie CHAMPION vor.

Insgesamt ist daher unklar, ob die vom pU gebildete nicht refraktäre Teilpopulation die Population gemäß Fragestellung 1 abbildet.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab für Fragestellung 1 nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Fragestellung 1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ravulizumab (Stand zum 02.09.2022)
- bibliografische Recherche zu Ravulizumab (letzte Suche am 25.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ravulizumab (letzte Suche am 02.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ravulizumab (letzte Suche am 02.09.2022)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 02.09.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 25.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.09.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ravulizumab (letzte Suche am 18.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Eculizumab (letzte Suche am 18.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Fragestellung 2 identifiziert.

Der pU legt daher im Dossier einen indirekten Vergleich für die Bewertung von Ravulizumab gegenüber Eculizumab basierend auf der von ihm identifizierten Studie CHAMPION zu Ravulizumab (siehe auch Abschnitt I 3) und der Studie ECU-MG-301 [19-23] (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung REGAIN genannt) zu Eculizumab vor.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist insbesondere darin begründet, dass zum einen die in Modul 4 A des Dossiers vom pU angewandte Methodik eines Vergleichs einzelner Arme in der vorliegenden Datensituation nicht adäquat ist. Zum anderen gehen in den Vergleich auf der Interventionsseite in relevantem Umfang auch Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung ein, die nicht von der vorliegenden Fragestellung 2 umfasst sind. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten näher erläutert.

I 4.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie CHAMPION

Die Studie CHAMPION wurde vom pU auch zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 1 herangezogen und bereits in Abschnitt I 3.1.1 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie CHAMPION, der eingesetzten Intervention und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zur Behandlung mit Eculizumab über 26 Wochen (siehe Tabelle 6 in I Anhang B).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein. Zusätzlich musste eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests (nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Elektromyographie),
- positiver Anti-Cholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z. B. Edrophonium-Test) oder
- nachgewiesene Verbesserung der Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt.

Eine Impfung gegen Meningokokken-Infektionen spätestens 14 Tage vor 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 Patientinnen und Patienten durften keine Thymektomie innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die zu

Studienbeginn eine Hintergrundtherapie mit Immunsuppressiva, oralen Kortikosteroiden oder Cholinesterase-Inhibitoren erhielten, mussten diese vor Studienbeginn für einen bestimmten Zeitraum je nach Wirkstoff in stabiler Dosis erhalten haben und während der Studie stabil fortführen.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre Erkrankung aufweisen, die gemäß Studienprotokoll folgendermaßen definiert war:

- fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva
oder
- ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.

Immunsuppressiva umfassten dabei u. a. Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid.

In die Studie REGAIN wurden insgesamt 126 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Eculizumab \pm Hintergrundtherapie ($N = 63$) oder Placebo \pm Hintergrundtherapie ($N = 63$) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MGFA-Gruppe (IIa / IIIa, IVa, IIb / IIIb, IVb).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Eculizumab durch Gabe einer Initialdosis (900 mg 1-mal wöchentlich über 4 Wochen, danach 1200 mg in Woche 5), gefolgt von einer Erhaltungsdosis (1200 mg alle 2 Wochen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Eculizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [18].

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden (Details siehe Tabelle 7 in I Anhang B). Für Cholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für

Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Falls dennoch Anpassungen erfolgen sollten beispielsweise aufgrund von Toxizität, war dies nur nach Zustimmung des Studiensponsors möglich. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Auch eine Behandlung mit Rituximab war nicht erlaubt. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes erlaubt. In diesem Fall war ggf. eine zusätzliche Gabe der Studienmedikation erforderlich (Details siehe Tabelle 7 in I Anhang B).

Im Anschluss an die 26-wöchige Behandlung hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsphase im Rahmen der Studie ECU-MG-302 teilzunehmen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie REGAIN und der in der Studie eingesetzten Intervention können I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Vorgehen des pU

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Ergebnisse aus einer auf Propensity Scores basierenden Methode (IPW, Inverse Probability Weighting) zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Sinne eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Zudem liegen in Modul 5 des Dossiers [23] – neben einem matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) – Auswertungen zum adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher [24] vor (vom pU als „unadjustiert“ bezeichnet). Für alle vorgelegten Auswertungen zieht der pU aufseiten der Intervention sowie der Vergleichstherapie jeweils die Studienpopulation der Studien CHAMPION und REGAIN heran.

I 4.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies ist insbesondere darin begründet, dass zum einen die Durchführung eines Vergleichs einzelner Arme mittels IPW-Methode in Modul 4 A in der vorliegenden Datensituation nicht adäquat ist. Zum anderen gehen (auch in den indirekten adjustierten

Vergleich in Modul 5) auf der Interventionsseite in relevantem Umfang auch Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung ein, die nicht von der vorliegenden Fragestellung 2 umfasst sind. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien in der vorliegenden Datensituation nicht adäquat

Wie in Abschnitt I 4.1.1 beschrieben zieht der pU für Fragestellung 2 in Modul 4 A Ergebnisse aus einer auf Propensity Scores basierenden Methode (IPW) zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Sinne eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Die Wahl dieser IPW-Analyse begründet er im Dossier nicht. Nach eigener Angabe im Dossier liegen dem pU als Sponsor der Studien CHAMPION und REGAIN jeweils patientenindividuelle Daten zu beiden Studien vor. Darüber hinaus weisen die Studien abgesehen von der eingeschlossenen Patientenpopulation, die für die Studie CHAMPION im Gegensatz zur Studie REGAIN auch Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung umfasst, ein ähnliches Studiendesign auf (siehe Abschnitte I 3.1.1, I 4.1.1 sowie I Anhang B). Zudem beinhalten beide Studien eine ähnliche Vergleichsintervention (Placebo ± Hintergrundtherapie), sodass ein Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich vorliegt. In der vorliegenden Datensituation ist die Durchführung eines Vergleichs einzelner Arme nicht adäquat. Vielmehr stellt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [24], wie der pU ihn in Modul 5 des Dossiers vorlegt, beispielsweise eine adäquate Analyse dar. Die Ergebnisse dieses adjustierten indirekten Vergleichs sind jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis abzuleiten. Dies wird im Folgenden erläutert.

Adjustierter indirekter Vergleich umfasst auf Seiten der Intervention in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zieht der pU in Modul 5 (wie auch bei seinen Analysen in Modul 4 [Vergleich einzelner Arme mittels IPW-Methode]) auf beiden Seiten des Vergleichs jeweils die Studienpopulation der Studie CHAMPION bzw. REGAIN heran. Für die Studie REGAIN zur Behandlung mit Eculizumab umfasst die Studienpopulation gemäß Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (siehe Abschnitt I 4.1.1). In der Studie CHAMPION gab es gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien jedoch keine Einschränkung hinsichtlich der Refraktärität der Erkrankung. Die Studienpopulation der Studie CHAMPION umfasst – gemäß Vorgehen des pU für Fragestellung 1 – in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten (38 %) mit nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (siehe Abschnitt I 3.1.1). Damit bildet die Studienpopulation zum einen nicht die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 2 ab. Zum

anderen kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs vorliegt.

Insgesamt ist nicht sachgerecht, dass der pU, anders als in Fragestellung 1 (dort bildet er eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung), in Fragestellung 2 seine Analysen nicht auf einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung basiert.

Weitere Mängel der vom pU vorgelegten Daten

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Analysen zum adjustierten indirekten Vergleich aus den zuvor beschriebenen Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, bereitet der pU die Analysen sowohl in Modul 4 A als auch in Modul 5 des Dossiers nur unzureichend auf.

Der pU führt in keiner der beschriebenen Analysen zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Vergleich einzelner Arme mittels IPW-Methode sowie adjustierter indirekter Vergleich) Analysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen durch. In Modul 4 A beschreibt er die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in der Studie CHAMPION und der Studie REGAIN lediglich deskriptiv. Dieses Vorgehen ist vor dem Hintergrund, dass dem pU patientenindividuelle Daten der beiden Studien vorliegen und in Anbetracht der Tatsache, dass die Studien CHAMPION und REGAIN eine vergleichbare Studiendauer von 26 Wochen (für die randomisierte kontrollierte Studienphase) aufweisen, nicht sachgerecht.

Die Ergebnisdarstellung des pU zum Vergleich einzelner Arme mittels IPW-Methode in Modul 4 A bzw. zum adjustierten indirekten Vergleich in Modul 5 des Dossiers enthält keine Angaben zur Anzahl der in die Analysen der jeweiligen Endpunkte eingehenden Patientinnen und Patienten. Des Weiteren fehlen Angaben zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in den jeweiligen Armen der einzelnen Studien CHAMPION und REGAIN. Die Aufbereitung der Ergebnisse entspricht damit nicht den Anforderungen zur Ergebnisdarstellung gemäß Dossiervorlage [25].

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ravulizumab für Fragestellung 2 nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für Fragestellung 2 basierend auf dem von ihm vorgelegten Vergleich einzelner Arme mittels IPW-Methode zu dem Schluss kommt, dass ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab nicht belegt ist.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 5: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis	Eculizumab ^{d, e, f}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In den vorliegenden Leitlinie werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. In einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.
d. 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 für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.
e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Eskalationstherapie infrage kommt und Cyclophosphamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Basistherapeutikum darstellt.
f. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern erforderlich, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Im Interventions- und Vergleichsarm sollten vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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]. 2022 [Zugriff: 20.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Vu T, Meisel A, Mantegazza R et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. NEJM Evidence 2022; 1(5).
<https://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2100066>.
3. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis [online]. [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003243-39.
4. Alexion Pharmaceuticals. Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920293>.
5. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis; study ALXN1210-MG-306; Clinical Study Report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
6. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis; study ALXN1210-MG-306; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
7. Alexion. Ultomiris [online]. 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms; Entwicklungsstufe: S2k; AWMF-Registernummer: 030/087 [online]. 2017 [Zugriff: 15.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087I_S2k_Myasthenia_gravis_Lambert-Eaton-Syndrom_2017-03-abgelaufen.pdf.
9. Melzer N, Ruck T, Fuhr P et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J Neurol 2016; 263(8): 1473-1494. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-016-8045-z>.

10. European Medicines Agency. Ultomiris; Extension of indication variation assessment report; Request for Supplementary Information [unveröffentlicht]. 2022.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL:
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
12. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11: 1756285617749134.
<https://dx.doi.org/10.1177/1756285617749134>.
13. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord 2019; 12: 1756286419832242.
<https://dx.doi.org/10.1177/1756286419832242>.
14. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis 2014; 15(4): 167-178. <https://dx.doi.org/10.1097/cnd.0000000000000034>.
15. Schroeter M, Berger B, Blaes F et al. A Sum Score to Define Therapy-Refractory Myasthenia Gravis: A German Consensus. J Cent Nerv Syst Dis 2021; 13: 1179573521989151.
<https://dx.doi.org/10.1177/1179573521989151>.
16. Ärztlicher Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft (DMG). Stellungnahme zur Therapie mit Eculizumab im Erwachsenenalter; Aktualisierte Version 2 [online]. 2020 [Zugriff: 16.11.2022]. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wp-content/uploads/2008/10/200525_Stellungnahme_DMG_A%CC%88B_Eculizumab.pdf.
17. European Medicines Agency. Soliris; CHMP extension of indication variation assessment report [online]. 2017 [Zugriff: 11.11.2022]. URL:
https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
18. Alexion. Soliris 300mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Alexion Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG); study ECU-MG-301; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
20. Alexion Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (GmG) [online]. [Zugriff: 05.12.2022]. URL:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003589-15.

21. Alexion Pharmaceuticals. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study) [online]. 2019 [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997229>.
22. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017; 16(12): 976-986. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30369-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30369-1).
23. Alexion Pharmaceuticals. Efficacy of ravulizumab relative to eculizumab for the treatment of generalized myasthenia gravis; ITC report [unveröffentlicht]. 2022.
24. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_Anl2_6_Modul4.pdf.

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) AND AREA[ConditionSearch] Myasthenia Gravis

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") AND (myasthenia* AND gravis*)

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) AND (myasthenia* AND gravis*)

Suche zu Eculizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(eculizumab OR H5G1-1 OR H5G11 OR H5G1.1) AND AREA[ConditionSearch] Myasthenia Gravis

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(eculizumab* OR H5G1-1 OR H5G11 OR H5G1.1) AND (myasthenia* AND gravis*)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
(eculizumab OR H5G1-1 OR H5G11 OR H5G1.1) AND (myasthenia* AND gravis*)

I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien CHAMPION und REGAIN (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Ravulizumab						
CHAMPION	RCT, doppelblind ^b , parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit generalisierter Myasthenia gravis <ul style="list-style-type: none"> ▪ MGFA-Klasse II bis IV ▪ anti-AChR-Antikörper-positiv ▪ MG-ADL ≥ 6 	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie (N = 86) Placebo ± Hintergrundtherapie (N = 89) <ul style="list-style-type: none"> davon vom pU für Fragestellung 1 vorgelegte Teilpopulation mit nicht refraktärer Erkrankung^c: ▪ Ravulizumab ± Hintergrundtherapie (n = 37) ▪ Placebo ± Hintergrundtherapie (n = 29) 	Screening: ≤ 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen ^b	85 Studienzentren in Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Schweiz, Spanien, Südkorea, Tschechien, USA Nachbeobachtung: 8 Wochen Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11.05.2021 (primäre Analyse) ▪ 09.11.2021 	primär: MG-ADL sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Studie mit Eculizumab						
REGAIN	RCT, doppelblind ^d , parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit refraktärer ^e generalisierter Myasthenia gravis <ul style="list-style-type: none"> ▪ MGFA- Klasse II bis IV ▪ anti-AChR-Antikörper-positiv ▪ MG-ADL ≥ 6 	Eculizumab ± Hintergrundtherapie (N = 63 ^f) Placebo ± Hintergrundtherapie (N = 63) <ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtung: 8 Wochen 	Screening: ≤ 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen ^d Nachbeobachtung: 8 Wochen	76 Studienzentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA 04/2014–02/2016	primär: MG-ADL sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 01.06.2016^g

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien CHAMPION und REGAIN (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen 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 A.</p> <p>b. Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase (26 Wochen) ging die Studie in eine offene Extensionsphase (bis zu 2 Jahre) über. Dabei erhielten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme nach Woche 26 eine Behandlung mit Ravulizumab. Die offene Extensionsphase der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung wurde post hoc für das Dossier definiert (Details siehe Abschnitt I 3.1.1).</p> <p>d. Nach Abschluss der Behandlung konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Extensionsphase im Rahmen der Studie ECU-MG-302 teilnehmen.</p> <p>e. definiert als: i) fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva); oder ii) ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.</p> <p>f. 1 randomisierte Patientin / randomisierter Patient im Eculizumab-Arm erhielt nie die geplante Studienmedikation</p> <p>g. Die ursprüngliche Sperrung der Datenbank erfolgte am 15.04.2016. Da für 4 Patientinnen / Patienten inkonsistente Dateneinträge für Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der klinischen Verschlechterung der Myasthenia gravis (einschließlich der Verwendung von Notfallmedikation) vorlagen, wurde die Datenbank am 22.04.2016 freigeschaltet. Nach Überprüfung der Daten, um sicherzustellen, dass alle klinischen Verschlechterungen und die verwendeten Notfallmedikamente ordnungsgemäß erfasst worden waren, wurde die Datenbank am 01.06.2016 erneut gesperrt.</p>						

AChR: Acetylcholinrezeptor; n: relevante Teilpopulation; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien
CHAMPION und REGAIN (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Studie mit Ravulizumab		
CHAMPION	Ravulizumab ^a i. v.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis (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 (Tag 15, 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 	Placebo ^a i. v. (Tag 1 und 15, danach alle 8 Wochen)
Vor- und Begleitbehandlung		
<u>erforderlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impfung gegen Meningokokken-Infektionen ≤ 3 Jahre oder zu Beginn der Studienmedikation^b erlaubt: ▪ 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) bei Behandlung seit ≥ 3 Monaten und in konstanter Dosis seit ≥ 1 Monat vor dem Screening^c ▪ orale Kortikosteroide in konstanter Dosis seit ≥ 4 Wochen vor dem Screening^c ▪ Cholinesterase-Inhibitor in konstanter Dosis seit ≥ 2 Wochen vor dem Screening^d ▪ hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin als Notfalltherapie während der Studie im Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes bei klinischer Verschlechterung^e 		
<u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thymektomie, Thymomektomie oder jegliche Thymus-Operation ≤ 12 Monate vor dem Screening ▪ intravenöse Immunglobuline ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn bzw. chronische Gabe während der Studie ▪ Plasmaaustausch / Plasmapherese ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn bzw. chronische Gabe während der Studie ▪ Rituximab ≤ 6 Monate vor dem Screening und während der Studie ▪ Komplement-Inhibitoren (z. B. Eculizumab) in der Vorgeschichte und während der Studie 		
Studie mit Eculizumab		
REGAIN	Eculizumab ^a i. v. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 900 mg 1-mal wöchentlich für 4 Wochen gefolgt von 1200 mg in Woche 5 ▪ Erhaltungsdosis: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1200 mg alle 2 Wochen 	Placebo ^a i. v. 1-mal wöchentlich für 5 Wochen gefolgt von 1 Dosis Placebo alle 2 Wochen

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien
CHAMPION und REGAIN (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
REGAIN	<p>Vor- und Begleitbehandlung:</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlgeschlagene Behandlung \geq 1 Jahr mit \geq 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie) oder \geq 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen zur Kontrolle der Muskelschwäche ▪ Impfung gegen Meningokokken-Infektionen \geq 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation^b erlaubt: ▪ Azathioprin bei Behandlung seit \geq 6 Monaten und seit \geq 2 Monaten vor dem Screening in konstanter Dosis^c ▪ Immunsuppressiva (Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid) bei Behandlung seit \geq 3 Monaten und in konstanter Dosis seit \geq 1 Monat vor dem Screening^c ▪ orale Kortikosteroide in konstanter Dosis seit \geq 4 Wochen vor dem Screening^c ▪ Cholinesterase-Inhibitor in konstanter Dosis seit \geq 2 Wochen vor dem Screening^d ▪ hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin als Notfalltherapie während der Studie im Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes bei klinischer Verschlechterung^e <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thymektomie \leq 12 Monate vor dem Screening ▪ intravenöse Immunglobuline \leq 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Plasmaaustausch / Plasmapherese \leq 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Rituximab \leq 6 Monate vor dem Screening und während der Studie ▪ Eculizumab in der Vorgesichte <p>a. zusätzliche Gabe der Studienmedikation bei gleichzeitiger Verabreichung mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösem Immunglobulin gemäß jeweiliger Fachinformation [7,18]; Beginn der Gabe der Studienmedikation innerhalb von 4 Stunden nach Plasmaaustausch / Plasmapherese bzw. Immunglobulin-Infusion (Studie CHAMPION) bzw. 60 Minuten nach Plasmaaustausch / Plasmapherese (Studie REGAIN); an Visiten mit geplanter Studienbehandlung war keine zusätzliche Gabe der Studienmedikation erforderlich</p> <p>b. Erfolgt die Impfung gegen Meningokokken-Infektionen $<$ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation, ist eine angemessene Antibiotika-Prophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung erforderlich.</p> <p>c. Anpassungen der Dosierung oder des Regimes waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Falls dennoch Anpassungen erfolgen sollten beispielsweise aufgrund von Toxizität, war dies nur mit Zustimmung des Studiensponsors möglich. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt.</p> <p>d. Anpassungen der Dosierung oder des Regimes waren während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich; baldmöglichst Rückkehr zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn</p> <p>e. gemäß Protokoll definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ myasthene Krise (definiert als Muskelschwäche aufgrund der Myasthenia gravis, die eine Intubation erforderlich macht oder eine Extubation nach einer Operation verzögert), ▫ signifikante symptomatische Verschlechterung in einem der MG-ADL-Items (ausgenommen Diplopie oder Ptosis) auf einen Score von 3 Punkten oder eine Verschlechterung um 2 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn, oder ▫ wenn nach Ermessen der Ärztin / des Arztes die Gesundheit der Patientin / des Patienten ohne Gabe einer Notfalltherapie gefährdet wäre <p>i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; kg: Kilogramm</p>	

Tabelle 8: Charakterisierung der Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch in der vom pU eingeschlossene Studie CHAMPION – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studienpopulation		Vom pU vorgelegte Teilpopulation (nicht refraktär) für Fragestellung 1	
	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie N ^a = 86	Placebo ± Hintergrundtherapie N ^a = 89	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie N ^a = 37	Placebo ± Hintergrundtherapie N ^a = 29
CHAMPION				
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (14)	53 (16)	57 (16)	59 (15)
Geschlecht [w / m], %	51 / 49	51 / 49	54 / 46	55 / 45
Abstammung, n (%)				
weiß	67 (78)	61 (69)	31 (84)	22 (76)
asiatisch	15 (17)	16 (18)	3 (8)	3 (10)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2)	4 (5)	1 (3)	3 (10)
andere ^b	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (3)
nicht berichtet / unbekannt ^c	2 (2)	6 (7)	2 (5)	0 (0)
MGFA-Klassifikation zu Studienbeginn, n (%)				
IIa	22 (26)	24 (27)	6 (16)	9 (31)
IIb	17 (20)	15 (17)	12 (32)	5 (17)
IIIa	22 (26)	34 (38)	12 (32)	13 (45)
IIIb	19 (22)	11 (12)	5 (14)	1 (3)
IVa	2 (2)	4 (5)	1 (3)	1 (3)
IVb	4 (5)	1 (1)	1 (3)	0 (0)
MG-ADL-Score zu Studienbeginn, MW (SD)	9,1 (2,6)	8,9 (2,3)	9,5 (3,2)	9,2 (2,5)
Form der ersten klinischen Präsentation der Myasthenia gravis, n (%)				
okuläre Myasthenia gravis	21 (24)	29 (33)	8 (22)	8 (28)
generalisierte Myasthenia gravis	65 (76)	60 (67)	29 (78)	21 (72)

Tabelle 8: Charakterisierung der Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch in der vom pU eingeschlossene Studie CHAMPION – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studienpopulation		Vom pU vorgelegte Teilpopulation (nicht refraktär) für Fragestellung 1	
	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie N ^a = 86	Placebo ± Hintergrundtherapie N ^a = 89	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie N ^a = 37	Placebo ± Hintergrundtherapie N ^a = 29
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose (Jahre), Median (Min; Max)	5,7 (0,5; 39,5)	7,6 (0,5; 36,1)	8,0 (0,5; 39,5)	8,6 (0,5; 35,2)
vorherige Myasthenia gravis-Exazerbation, n (%)	52 (61)	53 (60)	20 (54)	14 (48)
vorherige myasthene Krisen, n (%)	21 (24)	17 (19)	10 (27)	2 (7)
vorherige Thymektomie, n (%)	38 (44)	37 (42)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^e	7 (8)	6 (7)	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten
b. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien amerikanisch-indianisch oder indigene Völker Alaskas, indigene Völker Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohnerinnen / -bewohner und andere
c. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien nicht berichtet und unbekannt
d. Im Interventionsarm vs. Kontrollarm schlossen 79 (92 %) vs. 83 (93 %) Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Studienphase ab.
e. bezogen auf die randomisierte kontrollierte Studienphase; häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (2 [2 %] vs. 1 [1 %]), Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes (1 [1 %] vs. 2 [2 %]), Tod (2 [2 %] vs. 0 [0 %]), UE (0 [0 %] vs. 2 [2 %])
k. A.: keine Angabe; m: männlich; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich

Tabelle 9: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in der vom pU eingeschlossenen Studie CHAMPION, Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)	
	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie N = 86	Placebo ± Hintergrundtherapie N = 89
	CHAMPION	
Vortherapie (innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn), n (%)		
keine Immunsuppressiva	5 (6)	4 (5)
1 Immunsuppressivum	32 (37)	24 (27)
≥ 2 Immunsuppressiva	49 (57)	61 (69)
Immunsuppressiva		
Kortikosteroide	62 (72)	72 (81)
Azathioprin	23 (27)	31 (35)
Mycophenolat Mofetil	29 (34)	29 (33)
Ciclosporin	7 (8)	5 (6)
Tacrolimus	9 (11)	15 (17)
Methotrexat	2 (2)	1 (1)
Cyclophosphamid	1 (1)	1 (1)
Rituximab	6 (7)	5 (6)
andere	1 (1)	0 (0)
Cholinesterase-Inhibitor ^{a, b}	80 (93)	83 (93)
Pyridostigmin-Bromid	66 (77)	70 (79)
Pyridostigmin	14 (16)	11 (12)
Ambenonium-Chlorid	3 (4)	3 (3)
Ambenonium	1 (1)	0 (0)
Distigmin-Bromid	0 (0)	1 (1)
Vortherapie zur Behandlung von Exazerbationen / myasthenen Krisen (innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn), n (%)		
intravenöse Immunglobulin-Therapie, akut	36 (42)	40 (45)
Plasmaaustausch / Plasmapherese	15 (17)	19 (21)

Tabelle 9: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in der vom pU eingeschlossenen Studie CHAMPION, Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)	
	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie N = 86	Placebo ± Hintergrundtherapie N = 89
	Begleitmedikation zum Zeitpunkt des Studienbeginns, n (%)	
keine Immunsuppressiva	10 (12)	8 (9)
1 Immunsuppressivum	40 (47)	34 (38)
≥ 2 Immunsuppressiva	36 (42)	47 (53)
Immunsuppressiva		
Kortikosteroide	56 (65)	65 (73)
Azathioprin	18 (21)	22 (25)
Mycophenolat Mofetil	24 (28)	24 (27)
Ciclosporin	6 (7)	4 (5)
Tacrolimus	8 (9)	12 (14)
Methotrexat	0 (0)	1 (1)
Cholinesterase-Inhibitoren ^c	72 (84)	70 (79)
Pyridostigmin-Bromid	57 (66)	58 (65)
Pyridostigmin	13 (15)	10 (11)
Ambenonium-Chlorid	3 (4)	3 (3)
Ambenonium	1 (1)	0 (0)
Distigmin-Bromid	0 (0)	1 (1)
Neostigmin-Methylsulfat	0 (0)	1 (1)
Begleittherapie zur Behandlung von Exazerbationen / myasthenen Krisen (während der randomisierten kontrollierten Studienphase)^d, n (%)		
hoch dosierte Kortikosteroide	1 (1)	1 (1)
intravenöse Immunglobuline	5 (6)	12 (14)
Plasmaaustausch / Plasmapherese	2 (2)	1 (1)
a. in den Studienunterlagen als Parasympathomimetika bezeichnet		
b. bezogen auf folgenden Zeitraum: vor Beginn der Studienmedikation (einschließlich aller Medikationen, die innerhalb von 2 Jahren vor Einverständniserklärung eingenommen wurden)		
c. bezogen auf folgenden Zeitraum: während der randomisierten kontrollierten Studienphase		
d. gemäß Protokoll definiert als: i) myasthene Krise, ii) signifikante symptomatische Verschlechterung in einem der MG-ADL-Items (ausgenommen Diplopie oder Ptosis), oder iii) Gabe einer Notfalltherapie (Details siehe Tabelle 7); Anzahl Patientinnen und Patienten im Intervention- vs. Kontrollarm, die eine klinische Verschlechterung gemäß Protokolldefinition erlitten: 8 (9 %) vs. 15 (17 %)		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 10: Therapieanpassungen in der vom pU eingeschlossenen Studie CHAMPION, Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ravulizumab ± Hintergrundtherapie vs. Placebo ± Hintergrundtherapie

Studie Wirkstoffklasse Kategorie	Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung n (%)	
	Ravulizumab ± Hintergrundtherapie N = 86	Placebo ± Hintergrundtherapie N = 89
CHAMPION		
Therapieanpassungen^a (während der randomisierten kontrollierten Studienphase), n (%)		
Immunsuppressiva		
neu	0 (0)	0 (0)
abgesetzt	1 (1)	0 (0)
Dosis erhöht	2 (2)	1 (1)
Dosis reduziert	3 (3)	1 (1)
systemische Kortikosteroide		
neu	2 (2)	1 (1)
abgesetzt	2 (2)	0 (0)
Dosis erhöht	3 (3)	3 (3)
Dosis reduziert	4 (5)	5 (6)
Cholinesterase-Inhibitoren ^b		
neu	0 (0)	0 (0)
abgesetzt	0 (0)	0 (0)
Dosis erhöht	7 (8)	3 (3)
Dosis reduziert	7 (8)	4 (4)
a. umfasst keine Notfalltherapien zur Behandlung von Exazerbationen / myasthenen Krisen (diese sind in Tabelle 9 dargestellt)		
b. in den Studienunterlagen als Parasympathomimetika bezeichnet		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

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 der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen 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 1-13 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.

Tabelle 1-13: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg.

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

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

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden. Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 Wochen eine

Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis, wie in Tabelle 1-13 gezeigt.

Bei Patienten mit gMG wurde die Behandlung mit Ravulizumab nur im Rahmen der chronischen Anwendung untersucht.

Ravulizumab wurde bei gMG-Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit gMG 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.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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 pharmakokinetische 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/3ml 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.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht 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 Mitgliedstaat, 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 Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Literatur.....	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IST	immunsuppressive Therapie
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
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

Die generalisierte Myasthenia gravis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation zunächst korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Ravulizumab im neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (Fragestellung 2).

Gemäß den Vorgaben des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie infrage kommen oder diese bereits erhalten haben.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation grenzt der pU die Zielpopulation zudem auf Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Erkrankung ein (operationalisiert über das Vorliegen von ≥ 6 Punkten auf der Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Scale [MG-ADL]). Das Vorliegen einer refraktären generalisierten Myasthenia gravis (Fragestellung 2) operationalisiert der pU darüber hinaus als bestehende Symptomatik unter ≥ 2 immunsuppressiven Therapien (IST). Diese Operationalisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt II 1.3.2 näher adressiert und bewertet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

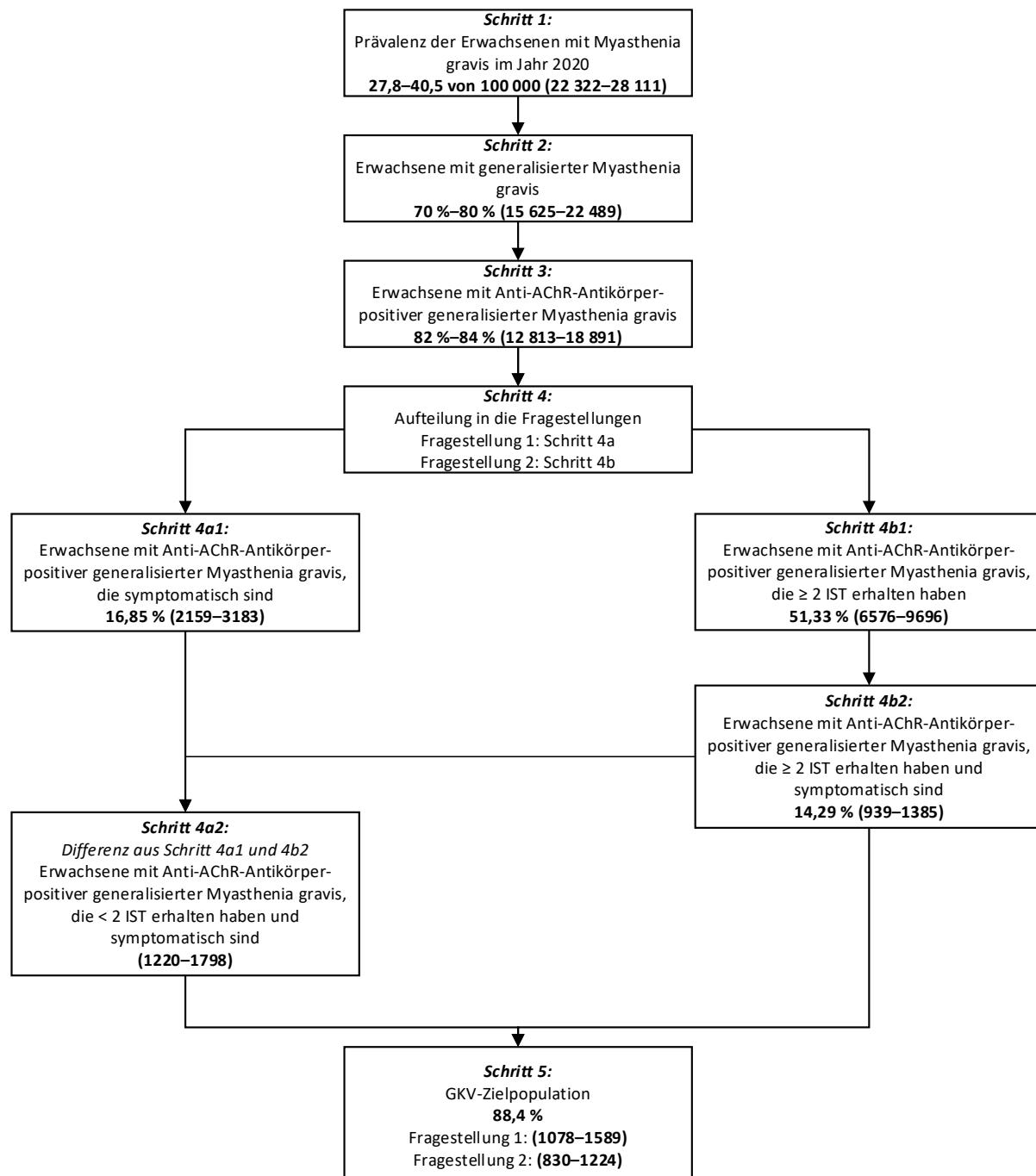
Der pU begründet den therapeutischen Bedarf damit, dass für die Anti-AChR-Antikörper-positive generalisierte Myasthenia gravis keine kurative Therapie zur Verfügung stehe. Ziel der bisherigen Therapieansätze sei eine effektive Krankheitskontrolle in Form der Linderung der

Symptomatik bei guter Verträglichkeit sowie der Reduktion des Risikos myasthener Krisen und Exazerbationen. Weiterhin führt der pU aus, dass trotz bestehender Behandlungsmöglichkeiten nicht alle Patientinnen und Patienten ausreichend auf eine Therapie ansprechen oder eine adäquate Therapie aufgrund von Nebenwirkungen nicht immer möglich sei.

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 Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IST: immunsuppressive Therapie;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: Prävalenz der Erwachsenen mit Myasthenia gravis im Jahr 2020

Für die Ermittlung der prävalenten Erwachsenen mit Myasthenia gravis im Jahr 2020 zieht der pU zunächst für die untere Grenze eine Publikation von Fang et al. [2] heran. Die vorliegende

Analyse bezieht sich auf einen Erhebungszeitraum von Juli 2005 bis Dezember 2010. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im nationalen schwedischen Patientenregister eine Haupt- oder Nebendiagnose der Myasthenia gravis über den Code G70.0 („Myasthenia gravis“) der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), aufwiesen (primäre Analyse). Des Weiteren wurden Daten aus dem schwedischen Register für Medikamentenverschreibungen in die Analyse inkludiert: Hierbei wurden Patientinnen und Patienten erfasst, die mindestens 2 Verschreibungen von Pyridostigmin bzw. Ambenonium im Analysezeitraum aufwiesen (erweiterte Analyse). Durch dieses Vorgehen wurden in der primären Analyse im gesamten Analysezeitraum 2045 Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Myasthenia gravis identifiziert. Der pU entnimmt der Publikation zum Stichtag 31. Dezember 2010 auf Basis der erweiterten Analyse eine Prävalenz der Myasthenia gravis von 27,8 pro 100 000 Personen.

Der pU wendet die Prävalenzrate zunächst auf 83 155 031 Personen in Deutschland zum 31. Dezember 2020 an [3]. Da ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, reduziert er die Anzahl der ermittelten Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis um die Anzahl der Patientinnen und Patienten < 18 Jahren. Anhand einer Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers [4] zu insgesamt 1658 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis aus dem Jahr 2022 berechnet der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten einen Anteilswert in Höhe von 96,56 %. Für die untere Grenze ermittelt der pU eine Anzahl von 22 322 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis in Deutschland im Jahr 2020.

Für die obere Grenze zieht der pU Ergebnisse einer Studie auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig heran [5]. Hierfür wurden in einem Analysezeitraum von 2017 bis 2020 erwachsene Vollversicherte (d. h. im Berichtsjahr und Vorjahr voll beobachtbare Versicherte über 18 Jahren) identifiziert, die im Berichtsjahr mindestens 1 stationäre oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen mit dem ICD-10-Code G70.0 in unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium) aufweisen. Für das Jahr 2020 wiesen von 2 351 571 erwachsenen Versicherten in der Stichprobe insgesamt 866 Patientinnen und Patienten eine Myasthenia gravis Diagnose auf. Der pU entnimmt der Auswertung eine auf die gesamte erwachsene GKV-Population alters- und geschlechtsadjustierte Prävalenz der Myasthenia gravis von 40,5 pro 100 000 Personen.

Der pU wendet die Prävalenzrate auf eine Anzahl von 69 411 087 erwachsene Personen in Deutschland zum 31. Dezember 2020 an und ermittelt somit für die obere Grenze eine Anzahl von 28 111 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis in Deutschland im Jahr 2020.

Schritt 2: Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis

In einem nächsten Schritt nimmt der pU eine Eingrenzung auf jene Patientinnen und Patienten vor, die eine generalisierte Myasthenia gravis aufweisen. Für Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis weist der pU Anteilswerte in einer Spanne von 70 % bis 80 % aus.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Santos et al. heran [6]. Im Beobachtungsjahr 2013 wurde die Prävalenz der Myasthenia gravis in Nordportugal untersucht. Hierfür wurden prospektiv Daten aus Krankenhäusern sowie hausärztliche Verschreibungsdaten zu Pyridostigmin herangezogen. Für insgesamt 399 im Jahr 2013 als prävalente Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis identifizierte Personen lagen Daten zur Krankheitsform vor. 279 von ihnen wiesen eine generalisierte Myasthenia gravis auf. Auf dieser Basis ermittelt der pU für die untere Grenze einen Anteilswert von 70 %.

Für die obere Grenze in Höhe von 80 % verweist der pU auf die in Schritt 1 bereits beschriebene Publikation von Fang et al. [2]. Der verwendete Anteilswert lässt sich der Publikation nicht direkt entnehmen. Stattdessen werden in der Quelle Patientencharakteristika der Stockholm Myasthenia gravis Kohorte zu Validierungszwecken dargestellt, denen sich ein Anteilswert von 78,1 % für die generalisierte Myasthenia gravis entnehmen lässt. Der pU wendet die von ihm ermittelte Spanne auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 an.

Schritt 3: Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis

Für Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, gibt der pU eine Spanne von 82 % bis 84 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Sanders et al. heran [7]. Dabei wurden insgesamt Angaben zu 1060 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis im Register der Duke Myasthenia gravis Klinik in den USA ausgewertet, die zwischen 1980 und 2008 erstmalig in dieser Klinik behandelt wurden. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteilswert von 82 % der Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind.

Für die obere Grenze verweist der pU erneut auf die Publikation von Fang et al. [2]. Der pU ermittelt auf Basis der Publikation einen Anteilswert von 84 % für Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind. Dieser Anteilswert basiert anscheinend ebenfalls auf den Angaben zur Stockholm Myasthenia gravis Kohorte und bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis. Der pU wendet die von ihm ermittelte Spanne auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 an.

Schritt 4: Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis in den vorgegebenen Fragestellungen

Der pU ermittelt zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Anti-AChR-Antikörper-positive refraktäre generalisierte Myasthenia gravis aufweisen (Fragestellung 2, siehe Abschnitt II 1.1, Schritte 4b1 und 4b2) und berechnet dann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 (Schritt 4a1 und 4a2).

Schritt 4b1: Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die ≥ 2 IST erhalten haben

Der pU gibt an, sich bei der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis an der REGAIN-Studie zu orientieren. Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis operationalisiert er für die Herleitung der Zielpopulation zunächst als jene, die unter ≥ 2 IST eine bestehende Symptomatik aufweisen.

In diesem Schritt bestimmt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die ≥ 2 IST erhalten. Der pU entnimmt hierzu der Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers aus dem Jahr 2022 [4], dass 329 von 641 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis mit ≥ 2 IST behandelt werden. Er ermittelt auf dieser Basis einen Anteilswert von 51,33 %, den er auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 anwendet.

Schritt 4b2: Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die ≥ 2 IST erhalten haben und symptomatisch sind

In einem nächsten Schritt grenzt der pU die Patientenpopulation zusätzlich auf diejenigen ein, die symptomatisch sind und operationalisiert dies über einen MG-ADL-Score ≥ 6 . Der Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers [4] entnimmt der pU eine Anzahl von 47 Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 IST und einem MG-ADL-Score ≥ 6 und ermittelt daraus einen Anteilswert von 14,29 %. Den Anteilswert verrechnet der pU mit den Patientenzahlen aus Schritt 4b1. Der Aussage des pU zufolge ermittelt der pU somit die Patientinnen und Patienten, die therapierefraktär sind (Fragestellung 2).

Schritt 4a1: Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die symptomatisch sind

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1, siehe Abschnitt II 1.1) zunächst als jene, die symptomatisch sind. Das vom pU angewandte Kriterium (MG-ADL-Score ≥ 6) entspricht dabei dem Einschlusskriterium der Zulassungsstudie ALXN1210-MG-306 für das Vorliegen einer Restsymptomatik [1].

Der pU zieht für diesen Schritt erneut die Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers heran [4]. Nach Angabe des pU lässt sich der Auswertung eine Anzahl von 108 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis entnehmen, die einen MG-ADL-Score ≥ 6 aufweisen. Auf Basis dessen ermittelt der pU einen Anteilswert von 16,85 % und wendet diesen auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 an.

Schritt 4a2: Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die < 2 IST erhalten haben und symptomatisch sind

Um die Patientenzahl für Fragestellung 1 abschließend zu ermitteln, bildet der pU die Differenz der Patientenzahlen aus Schritt 4a1 und Schritt 4b2. Der Aussage des pU zufolge ermittelt er somit die Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt.

Schritt 5: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,4 % [3,8] ermittelt der pU für die Fragestellung 1 eine Anzahl von 1078 bis 1589 Patientinnen und Patienten und für die Fragestellung 2 eine Anzahl von 830 bis 1224 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, methodisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Fragestellungen 1 und 2 sind jeweils mit Unsicherheiten behaftet, wobei die Zielpopulation für Fragestellung 1 insgesamt unterschätzt ist und die Zielpopulation für Fragestellung 2 insgesamt unsicher ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Prävalenz der Myasthenia gravis im Jahr 2020

Die vom pU für die untere Grenze der Prävalenz herangezogene Publikation [2] weist einen > 10 Jahre zurückliegenden Erhebungszeitraum auf. Insbesondere vor dem Hintergrund einer vom pU ebenfalls dargestellten, aktuelleren schwedischen Studie [9], die anhand einer ähnlichen Methodik für das Jahr 2016 eine Prävalenzrate von 36,1 von 100 000 ausweist, ist für die vom pU verwendete Prävalenzrate von einer eingeschränkten Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Zu Schritt 3: Vorliegen einer Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis

Die vom pU für die untere Grenze herangezogene Publikation [7] stellt die Ergebnisse einer monozentrischen Studie aus den USA dar. Die unklare Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext birgt Unsicherheit.

Der vom pU ermittelte Anteilswert auf Basis der für die obere Grenze herangezogenen Publikation [2] bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis, ohne Einschränkung auf generalisierte Myasthenia gravis. Es ist unklar, inwieweit sich der Anteilswert bei einer ausschließlichen Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis verändert.

Zu Schritt 4b1 und 4b2: Erwachsene mit bestehender Symptomatik unter ≥ 2 IST

Der Begründung des pU, warum er die Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (Fragestellung 2) als solche operationalisiert, die unter ≥ 2 IST eine bestehende Symptomatik (MG-ADL-Score ≥ 6) aufweisen, kann nur bedingt gefolgt werden. Wie der pU selbst anmerkt, existiert derzeit keine einheitliche Definition für die Therapierefraktärität. Für die vom pU genannte REGAIN-Studie können teils abweichende Kriterien für das Vorliegen einer refraktären generalisierten Myasthenia gravis entnommen werden (u. a. erfolglose Behandlung mit mindestens einer IST und Notwendigkeit eines dauerhaften Plasmaaustauschs oder von intravenösen Immunglobulinen zur Kontrolle der Symptome) [10]. Auch unter Berücksichtigung der deutschen S2k-Leitlinie zur Myasthenia gravis mit Stand von 2017 [11], die sich aktuell in der Überarbeitung befindet, lässt sich die Operationalisierung der Therapierefraktärität durch den pU nicht nachvollziehen, wodurch in diesen Schritten weitere Unsicherheiten bestehen.

Zudem ist für den in Schritt 4b2 verwendeten Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit bestehender Symptomatik (MG-ADL-Score ≥ 6) zu beachten, dass gemäß der Autoren in der vom pU betrachteten Publikation [4] für viele in der Auswertung eingeschlossene Patientinnen und Patienten kein MG-ADL-Score verfügbar ist.

Zu Schritt 4a1: Erwachsene mit bestehender Symptomatik

Der pU gibt an, dass der Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers [4] eine Anzahl von 108 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis zu entnehmen sei, die einen MG-ADL-Score ≥ 6 aufweisen. Der Auswertung lässt sich diese Anzahl jedoch nicht entnehmen.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU die Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1) als jene operationalisiert, die eine bestehende Symptomatik mit einem MG-ADL-Score ≥ 6 aufweisen. Auch dem in der Fachinformation [1] definierten Anwendungsgebiet lässt sich diese Operationalisierung nicht entnehmen. Die Kriterien der Fragestellung 1 (Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis) sind bereits nach Schritt 3 erfüllt (dies entspricht einer Anzahl von 12 813 bis 18 891 Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung eines GKV-Anteils). Die nicht nachvollziehbare Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit

bestehender Symptomatik führt zu einer Unterschätzung in diesem Schritt für die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1.

Einordnung der Patientenzahlen in bisherige Verfahren

In einem vorangegangenen Verfahren aus dem Jahr 2022 zu Efgartigimod alfa [12] wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis in der GKV mit 14 014 bis 16 816 angegeben. Die vom pU angegebene Spanne in Schritt 3, die sich ebenfalls auf Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis bezieht, liegt bei zusätzlicher Berücksichtigung des GKV-Anteils (88,4 %) bei 11 327 bis 16 700 Patientinnen und Patienten und somit – trotz jeweils bestehenden Unsicherheiten in den Herleitungen – in einer vergleichbaren Größenordnung. Da die Prävalenzrate der Erwachsenen mit Myasthenia gravis auf Grundlage einer aktuelleren Studie [9] tendenziell höher liegen kann (siehe Bewertung zu Schritt 1) ist die untere Grenze des vorangegangenen Verfahrens als plausibler anzusehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen 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 geht für die Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 jeweils von einer steigenden Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre aus und ermittelt für die Teilpopulation der Fragestellung 1 einen Anstieg auf 1416 bis 2087 Patientinnen und Patienten und für die Fragestellung 2 einen Anstieg auf 1090 bis 1608 Patientinnen und Patienten im Jahr 2027 (jeweils vor Veranschlagung eines GKV-Anteils).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: 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 Anti-AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis	1908–2813 ^b	-
	Patientinnen und Patienten für die noch eine Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1)	1078–1589	Die vom pU angegebene Spanne ist mit Unsicherheiten behaftet, jedoch insbesondere aufgrund der nicht nachvollziehbaren Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die eine Symptomatik aufweisen, insgesamt unterschätzt.
	Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (Fragestellung 2)	830–1224	Die vom pU angegebene Spanne ist insbesondere aufgrund einer nicht nachvollziehbaren Operationalisierung der therapierefraktären Patientinnen und Patienten insgesamt unsicher.
<p>a. Angaben des pU. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.</p> <p>b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1), hat der G-BA für Ravulizumab als Zusatztherapie die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. Der pU liefert Kostenangaben für den Cholinesterase-Inhibitor Pyridostigmin (unretardiert und retardiert), für die Glukokortikoide Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon sowie zu den weiteren vom G-BA benannten Wirkstoffen. Die Angaben des pU zu Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus werden nicht bewertet, da diese Therapien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis aufweisen (Fragestellung 2), hat der G-BA für Ravulizumab als Zusatztherapie die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eculizumab

Zum Verbrauch sowie zu den Jahrestherapiekosten macht der pU für Ravulizumab jeweils Angaben zu mehreren Spannen des Körpergewichts, die auf Angaben in der Fachinformation [1] basieren. In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die über alle Spannen gebildete Unter- und Obergrenze dargestellt und bewertet.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten überwiegend auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die generalisierte Myasthenia gravis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dies ist nachvollziehbar.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Behandlungsprotokolle mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für die jeweilige Therapie kein empfohlenes Behandlungsprotokoll zu entnehmen oder liegen

Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Empfehlungen in Leitlinien [1,10,11,13-20].

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den jeweiligen Fachinformationen bzw. der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [1,10,13-18,20].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Eculizumab wird in der Erhaltungsphase als intravenöse Infusion alle 14 ± 2 Tage verabreicht. Der pU geht von einer Behandlung alle 14 Tage aus und somit von 26,1 Infusionen pro Jahr. Bei Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen Spanne der Behandlungsdauer können sich sowohl weniger (22,8) als auch mehr (30,4) Behandlungen pro Jahr ergeben.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitgehend den Quellen [1,10,11,13-17,19,20].

Der Verbrauch von Prednison, Prednisolon, Azathioprin und ggf. Methylprednisolon richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [21] zugrunde.

Für Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon gibt der pU an, sich an der Erhaltungsdosis gemäß der deutschen S2k-Leitlinie [11] zu orientieren und rechnet mit einem Verbrauch von 0,5 mg/kg für die untere Grenze und mit 1,5 mg/kg für die obere Grenze bzw. für Methylprednisolon mit der von ihm anhand der Äquivalenzdosis für Glukokortikoide [22,23] angepassten Dosisspanne von 0,4 mg/kg bis 1,2 mg/kg. Zumindest für Prednison und Prednisolon wäre es angemessener, die für neurologische Indikationen in den Fachinformationen [14,17] angegebene Dosis von 1 mg/kg bis 3 mg/kg anzusetzen. Wird die in den Fachinformationen angegebene Dosis zugrunde gelegt, entsteht sowohl für die untere Grenze als auch für die obere Grenze ein höherer Verbrauch als vom pU angegeben.

Für Azathioprin zieht der pU die ebenfalls in der deutschen S2k-Leitlinie [11] angegebene Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg bis 2 mg/kg heran. Der Fachinformation von Azathioprin [20] ist jedoch für die Behandlung der Myasthenia gravis eine empfohlene Dosis von 2 mg/kg bis 3 mg/kg zu entnehmen. Wird die in der Fachinformation empfohlene Dosis zugrunde gelegt, entsteht sowohl für die untere Grenze als auch für die obere Grenze ein höherer Verbrauch als vom pU angegeben.

Für Mycophenolat Mofetil zieht der pU die Dosierungsangaben (0,5 mg bis 3 mg) aus der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [13] heran und geht dabei von einer Dosierung aufgeteilt auf 2 Einzelgaben aus. Der Anlage lässt sich für die Langzeittherapie eine empfohlene Dosis zwischen 0,5 mg bis 2,5 mg entnehmen, sodass der Verbrauch für die obere Grenze niedriger liegt als vom pU angegeben.

Für Eculizumab zieht der pU – entgegen seiner Aussage, ausschließlich Erhaltungsdosen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt II 2) – die Dosis für die Induktionsphase (900 mg pro Gabe) für das gesamte Behandlungsjahr heran. Wird die in der Fachinformation [10] für Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis angegebene Erhaltungsdosis von 1200 mg pro Gabe zugrunde gelegt, entsteht ein höherer Verbrauch als vom pU angegeben.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ravulizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben grundsätzlich korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder. Nachfolgende Aspekte sind dabei jedoch zu beachten:

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pyridostigmin (unretardiert und retardiert) geben zwar korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder, beziehen sich jedoch auf Importarzneimittel. Diese sollen gemäß Dossiervorlage nicht berücksichtigt werden. Bei Ausschluss von Importarzneimitteln ergeben sich zumindest für Pyridostigmin (unretardiert) höhere Kosten als vom pU angegeben.

Die vom pU dargestellten Kosten von Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen [1,10,14,17,18,20] ergeben, sind überwiegend nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind dabei jedoch zu beachten:

Für Ravulizumab 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 2022 nicht nebeneinander berechnungsfähig. Weiterhin ist der Fachinformation [1] keine konkrete Infusionsdauer zu entnehmen, weswegen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auch abweichen können.

Für Azathioprin veranschlagt der pU u. a. Kosten für Leberfunktionstests und geht von einer erforderlichen Kontrolle alle 3 Monate aus, da der Fachinformation [20] keine Quantifizierung der Häufigkeit zu entnehmen ist. Daher können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auch abweichen.

Für Eculizumab setzt der pU sowohl die EBM-Ziffer 02100 (Infusion) als auch die Ziffer 01510 (Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung, Dauer > 2 Stunden) pro Behandlung an. Diese Ziffern sind jedoch gemäß des EBM der KBV mit Stand 3. Quartal 2022 nicht nebeneinander berechnungsfähig. Weiterhin überschreiten die in der Fachinformation [10] angegebene Infusionsdauer (25 bis 45 Minuten) sowie die Nachbeobachtungszeit (1 Stunde) insgesamt nicht die für die Ziffer 01510 erforderliche Dauer, weswegen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen niedriger liegen als vom pU veranschlagt.

Für Ravulizumab und Eculizumab berücksichtigt der pU für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungen korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Ravulizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 343 015,15 € bis 411 000,93 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

Für Pyridostigmin unretardiert sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da der pU Importpräparate heranzieht (siehe Abschnitt II 2.3). Für Pyridostigmin retardiert sind die Arzneimittelkosten dennoch in der Größenordnung plausibel.

Für Prednison und Prednisolon kann der Verbrauch für die untere Grenze und für die obere Grenze höher liegen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.2). Der pU berücksichtigt für beide Wirkstoffe nicht den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Die Arzneimittelkosten sind deswegen für Prednison überschätzt. Die Arzneimittelkosten für Prednisolon sind trotz des nicht veranschlagten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.

Für Methylprednisolon berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags, weswegen die Arzneimittelkosten überschätzt sind.

Für Azathioprin kann unter Berücksichtigung der Vorgaben in der Fachinformation sowohl für die untere Grenze als auch für die obere Grenze ein höherer Verbrauch anfallen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.2). Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU nicht den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Mycophenolat Mofetil liegt der Verbrauch für die obere Grenze niedriger als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.2). Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU nicht den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt.

Für Eculizumab ist der vom pU angegebene Verbrauch und somit die Arzneimittelkosten unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.2). Der pU berücksichtigt zu hohe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind auf Grundlage der vom pU angenommenen Behandlungsdauer plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ravulizumab ^b	Erwachsene Anti-AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis	342 180,15–410 165,93	373,50	461,50	343 015,15–411 000,93	Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie in Frage kommt (Fragestellung 1) ^d	–				
Pyridostigmin (unretardiert)		249,22–1495,33	0	0	249,22–1495,33	Die Arzneimittelkosten für Pyridostigmin unretardiert sind unterschätzt, da der pU Importpräparate heranzieht. Für Pyridostigmin retardiert sind die Arzneimittelkosten dennoch in der Größenordnung plausibel.
Pyridostigmin (retardiert)		1681,63–5044,88	0	0	1681,63–5044,88	
Prednison		200,60–576,74	52,72–61,28	0	253,32–638,02	Der Verbrauch für Prednison und Prednisolon kann höher liegen als vom pU angegeben. Die Arzneimittelkosten sind für Prednison und Methylprednisolon überschätzt. Die Arzneimittelkosten für Prednisolon sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
Prednisolon		144,69–415,97	52,72–61,28	0	197,41–477,25	
Methylprednisolon		525,82–1511,73	52,72–61,28	0	578,54–1573,01	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Azathioprin		262,91–350,55	42,00	0	304,91–392,55	Der Verbrauch kann höher liegen als vom pU angegeben. Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Mycophenolat Mofetil		676,76–3613,65	0	0	676,76–3613,65	Der Verbrauch für die obere Grenze liegt niedriger als vom pU angegeben. Die Arzneimittelkosten sind überschätzt.
Eculizumab	Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (Fragestellung 2)	433 859,52	1499,71	1853,10	437 212,33	Der vom pU angegebene Verbrauch und somit die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Der pU berücksichtigt zu hohe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind auf Grundlage der vom pU angenommenen Behandlungsdauer plausibel.

a. Angaben des pU
b. Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung. Die angegebenen Kosten beziehen sich ausschließlich auf Ravulizumab ohne die Kosten der Standardbehandlung.
c. In der vorliegenden Leitlinie werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden gemäß G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. Es werden ausschließlich die Angaben des pU zu zugelassenen bzw. verordnungsfähigen Wirkstoffen dargestellt und bewertet.
d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Eskalationstherapie in Frage kommt und Cyclophosphamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Basistherapeutikum darstellt.

AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt korrekt die Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation von Ravulizumab [1] ergeben. Er geht nicht von einer wesentlichen Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund der Kontraindikationen aus. Der pU erwartet den Einsatz von Ravulizumab sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich.

Für Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1) geht der pU von einem selektiven Einsatz bei besonders behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten aus und erwartet daher einen geringen Versorgungsanteil für die Patientenpopulation der Fragestellung 1.

Für therapierefraktäre Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) geht der pU davon aus, dass Ravulizumab den bisherigen Therapiestandard (Eculizumab) ablösen wird.

II 3 Literatur

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

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris. 2022.
2. Fang F, Sveinsson O, Thormar G et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 2014; 277(5): 594-604.
<https://dx.doi.org/10.1111/joim.12310>.
3. Destatis. Bevölkerung Deutschland, Stichtag 31.12.2020. 2022.
4. Deutsche Myasthenie Gesellschaft. Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers (MyaReg) - Version 1.2 (23.05.2022). 2022.
5. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung. Analyse der Häufigkeit der Patientengruppe mit Myasthenia gravis (MG). 2022.
6. Santos E, Coutinho E, Moreira I et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve* 2016; 54(3): 413-421. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/mus.25068>.
7. Sanders DB, Raja SM, Guptill JT et al. The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics. *Muscle Nerve* 2021; 63(2): 209-216.
<https://dx.doi.org/10.1002/mus.27120>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Dezember 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 3. Januar 2022. 2022.
9. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. *Brain and Behavior* 2020; 10(11): e01819. <https://dx.doi.org/10.1002/bbr3.1819>.
10. European Medicines Agency. Soliris, Eculizumab: EPAR Product Information. 2021.
11. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF 2017; 5.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6023/2022-09-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-858.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2022.

14. Aliud Pharma. Fachinformation: Prednisolon AL 5 mg/- 10 mg/- 20 mg/- 50 mg Tabletten. Stand: März 2021. 2021.
15. Meda Pharma. Fachinformation: Mestinon retard. Stand: September 2013. 2013.
16. Meda Pharma. Fachinformation: Mestinon 60. Stand: April 2013. 2015.
17. Hexal. Fachinformation: Prednison HEXAL. Stand: August 2017. 2017.
18. mibe Arzneimittel. Fachinformation: Methylprednisolon. Stand: Mai 2017. 2017.
19. Roche Pharma. Fachinformation: CellCept 250 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2022. 2022.
20. Stadapharm. Fachinformation: Azathioprin STADA 75 mg/- 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.
21. Destatis. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017 [online]. 2019 [Zugriff: 10.03.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermassen-ingesamt.html;jsessionid=B93D2F3BE8580A966EF7176045B1441C.internet712?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermassen-ingesamt.html;jsessionid=B93D2F3BE8580A966EF7176045B1441C.internet712?view=main[Print]).
22. Apotheke der Kliniken des Landkreises Heidenheim. Äquivalenzdosen Glucocorticoide (systemisch) [online]. 2005 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: http://www.ameli-info.de/ameli/files/uebersicht/quivalenzdosencorticoideneu_112.pdf.
23. Universitätsspital Basel. Vergleichstabelle: Systemische Glucocorticoide. Stand: 12. Dezember 2020. 2020.