

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Ravulizumab neues Anwendungsgebiet (atypisches Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS))

Berlin, den 23. November 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

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

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ravulizumab (nAWG Atypisches Hämolytisch-Urämischen Syndrom) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 990,

Auftrag: A20-58, Version 1.0, Stand: 29.10.2020:

https://iqwig.de/download/A20-68_Ravulizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-08-01-D-557:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/575/>

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Studien.....	5
Ergebnisse	7
Mortalität	7
Morbidity	8
Sicherheit	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit.....	9
Literaturverzeichnis.....	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Das atypische hämolytische urämische Syndrom (aHUS) wird durch eine unkontrollierte Komplementaktivierung vorangetrieben. Durch eine resultierende thrombotische Mikroangiopathie (TMA) können letztendlich schwere endotheliale Schäden entstehen, z. B. mit der Folge eines lebensbedrohlichen Nierenversagens (1;2).

In der Indikation aHUS ist bereits der monoklonale Antikörper Eculizumab zugelassen (3).

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

Ravulizumab wurde auf der Basis von Eculizumab entwickelt und bindet an dasselbe C5-Komplement-Epitop. Es wurde insofern gegenüber Eculizumab verändert, dass es unter anderem eine längere Halbwertszeit aufweist (1;2).

Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (4).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.	Eculizumab ^b

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.
aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Studien

Zu der hier besprochenen Indikation liegen keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) vor.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat lediglich noch laufende, zulassungsrelevante, multizentrische, einarmige Studien eingereicht:

- Studie 311 (ALXN1210-aHUS-311): 58 erwachsene komplement-inhibitornaive Patienten mit aHUS (2)
- Studie 312 (ALXN1210-aHUS-312): 31 pädiatrische Patienten mit aHUS (≥ 5 kg Körpergewicht (KG), < 18 Jahre) (1)
 - Kohorte 1: 21 komplementinhibitornaive Patienten
 - Kohorte 2: 10 Patienten, die zuvor Eculizumab mindestens 90 Tage lang erhalten hatten und nachweislich darauf angesprochen hatten

Als Vergleich wurden historische Daten aus zwei einarmigen, multizentrischen Studien mit Eculizumab in derselben Indikation vorgelegt:

- Studie C10-003: 22 pädiatrische Patienten (5)
- Studie C10-004: 41 erwachsene Patienten (6)

Für die Kohorte 2 der Studie 312 wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt.

Alle Studien hatten als primären Endpunkt ein vollständiges TMA-Ansprechen über 26 Wochen (Normalisierung von Thrombozyten, LDH, Verbesserung des Kreatinin-Wertes um 25 %).

Bedeutende sekundäre Endpunkte waren Morbidität (u. a. Nierenfunktion, Fatigue (FACIT Fatigue Scale bzw. FACIT-Peds F für die pädiatrischen Patienten), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)) und Sicherheit.

Einschlusskriterium war eine TMA definiert als Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$, LDH-Erhöhung $\geq 1,5$ -Fache des oberen Normwertes und Hämoglobin \leq der unteren Grenze des Normbereiches. Dies musste innerhalb einer 28 Tage dauernden Screeningphase festgestellt werden und der Serumkreatinin-Spiegel musste oberhalb der oberen Grenze des Normbereiches bzw. $\geq 97,5$ Perzentile bei Kindern und Jugendlichen liegen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die andere Ursachen für ein HUS hatten, z. B. Shiga-Toxin-assoziiertes HUS (STEC-HUS) oder regelmäßige Dialyse mit terminaler Nierenerkrankung oder Patienten, die während der Screeningphase bereits eine Plasmatherapie für die aktuelle TMA bekommen hatten. Drei Patientinnen und Patienten aus der Kohorte 1 gingen nicht in die Auswertung ein (KG unter 10 kg, was nicht zulassungskonform ist).

Der pU nimmt einen deskriptiven Vergleich der Studien vor. Darüber hinaus erfolgt ein Vergleich von Ravulizumab vs. Eculizumab nach Propensity-Score-Matching anhand verfügbarer Patientencharakteristika. Diese Methodologie ist für die Bewertung des Zusatznutzens ungenügend, zumal auch nur geringe Patientenzahlen und eine ausgesprochene Heterogenität vorliegen, mit unvollständigen Informationen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen. Dies wird u. a. durch folgende Punkte illustriert:

- Patienten in den Eculizumab-Studien waren häufiger weißer Abstammung.

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit weißer Abstammung

	Ravulizumab	Eculizumab
Erwachsene	51,7 %	92,7 %
Pädiatrische Patienten	47,6 %	81,8 %

- Beide Gruppen haben viele Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4/5, wobei es in den Ravulizumab-Studien numerisch mehr Patienten waren.

Tabelle 3: Anteil der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4/5

	Ravulizumab	Eculizumab
Erwachsene	88,9 %	80,4 %
Pädiatrische Patienten	77,7 %	63,7 %

- Plasmatherapie im Zusammenhang mit der aktuellen TMA und vor der ersten Gabe des Studienmedikaments war bei Erwachsenen häufig und bei Kindern unter Eculizumab häufiger als unter Ravulizumab.

Tabelle 4: Anteil der Patienten, die eine Plasmatherapie im Zusammenhang mit der aktuellen TMA und vor der ersten Gabe des Studienmedikaments erhalten hatten

	Ravulizumab	Eculizumab
Erwachsene	82,8 %	85,4 %
Pädiatrische Patienten	28,6 %	45,5 %

- Für extrarenale Anzeichen und Symptome des aHUS zu Beginn sowie für Notaufnahme oder Hospitalisierung aufgrund des aHUS liegen nur Daten für Ravulizumab vor.
- Zur medizinischen Vorgeschichte fehlen Daten für Erwachsene in der Ravulizumab-Gruppe (Studie 311).
- Für Eculizumab-Patienten fehlen Angaben zu Erythrozytenkonzentrat- sowie Thrombozytenkonzentrat-Transfusionen.
- In den Ravulizumab-Studien waren Plasmatherapien während der Studie nicht erlaubt.

Die pharmakologischen Begleittherapien sind in den Tabellen 14–17 in der Dossierbewertung des IQWiG dargestellt (Tab. 14 vs. Tab. 16 für Erwachsene Ravulizumab vs. Eculizumab; Tab. 15 vs. Tab. 17 für Kinder Ravulizumab vs. Eculizumab, S. 41–45). Die Detailtiefe ist hierbei unterschiedlich und vor allem in den Eculizumab-Studien nicht ausreichend. Ein Vergleich der pharmakologischen Begleittherapien ist daher kaum möglich. [IQWiG Dossierbewertung, S. 41–45, Tab. 14, Tab. 15, Tab. 16, Tab. 17]

Eine Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zu Studienbeginn und der Begleittherapien in den Studien für

- Erwachsene: 311 vs. C10-004 (Ravulizumab vs. Eculizumab)
- Kinder: 312 vs. C10-003 (Ravulizumab vs. Eculizumab)

ist somit nicht ausreichend beurteilbar.

Für die unerwünschten Ereignisse (UE) wurde kein Propensity-Score-Matching angewendet.

Zusätzlich zu den bereits angeführten methodologischen Mängeln (keine doppelblinde RCT, nicht adjustierter Vergleich mit historischen Daten, hohe Heterogenität und Verzerrung, kleine Patientenpopulationen) wurden für diese Auswertungen post-hoc Subgruppen gebildet. Dabei wurden verstorbene oder ostasiatische Patienten nicht berücksichtigt. Hierzu schreibt der pU im Modul 4A, S. 31: „Um die Robustheit der Ergebnisse des nicht adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der gematchten Populationen der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 und der Eculizumab-Studie C10-004 sowie deren Übertragbarkeit auf eine größere Population zu überprüfen, wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen pro Endpunkt die Wirksamkeitsanalysen unter Ausschluss von Patienten, die in ostasiatischen Zentren behandelt wurden bzw. unter Ausschluss von Patienten, die im Verlauf der Studien verstarben, wiederholt.“ [Dossier pU, Modul 4A, S. 31]

Dieses Vorgehen ist fraglich in seiner Validität und trägt zu dem bereits erheblichen Verzerrungspotenzial bei.

Ergebnisse

Mortalität

Tabelle 5: Unter Sicherheitsendpunkten berichtete Todesfälle

	Ravulizumab	Eculizumab
Erwachsene	6,9 %	0 %
Pädiatrische Patienten	0 %	0 %

Es starben vier von 58 erwachsenen Patienten unter Ravulizumab. Im Dossier des pU werden nur drei Todesfälle als schwerwiegende UE (SUE) klassifiziert und wurden weiterhin vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend eingestuft (Modul 4A, S. 499). [Dossier pU, Modul 4A, S. 499]. Die kurzen Kasuistiken der Fälle (Modul 4A, S. 499–500) [Dossier pU, Modul 4A, S. 499–500] stellen dies aber infrage. Es müsste eine unabhängige Bewertung erfolgen. Zudem wird im Dossier die gängige Einteilung in der Pharmakovigilanz missachtet: Alle vier Todesfälle hätten als SUE eingestuft werden müssen. Da alle vier Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, müssten auch alle vier Todesfälle als „treatment-emergent“ SUE (treatment-emergent adverse events, TEAE) klassifiziert werden. Die Frage, ob es sich auch um „drug-related“ SUE handelt, kann ohne weitere Begutachtung nicht beantwortet werden und ist unter Sicherheitsaspekten auch nicht ausschlaggebend. Jedenfalls ist bei der Mortalität ein numerischer Nachteil für Ravulizumab feststellbar und dadurch potenziell auch ein höherer Schaden.

Morbidität

Für Erwachsene und Kinder bestand u. a. für folgende Endpunkte („deskriptiv“ und „gematcht“) kein signifikanter Unterschied: vollständiges TMA-Ansprechen, Zeit bis TMA-Ansprechen (allerdings eine Tendenz: 20–30 Tage früher unter Ravulizumab bei Erwachsenen, 45–60 Tage früher bei Kindern), TMA-Komponenten (LDH, Thrombozyten, Kreatinin), Veränderung des CKD-Stadiums, eGFR-Änderung (Baseline/Tag 183), Fatigue.

Beim Gesundheitszustand war für den Endpunkt „EQ-5D VAS-Wert an Tag 183“ bei Erwachsenen („gematchte“ Gesamtpopulation) ein Ergebnis signifikant zugunsten Ravulizumab ($p = 0,035$ (ohne verstorbene Patienten $p = 0,033$, ohne ostasiatische Patienten $p = 0,018$)).

Sicherheit

UE

Tabelle 6

	Ravulizumab	Eculizumab
Erwachsene	100 %	100 %
Pädiatrische Patienten	100 %	90,9 %

SUE

Tabelle 7

	Ravulizumab	Eculizumab
Erwachsene	51,7 %	46,3 %
Pädiatrische Patienten	66,7 %	59,1 %

Therapieabbruch aufgrund von UE

Tabelle 8

	Ravulizumab	Eculizumab
Erwachsene	5,2 %	2,4 %
Pädiatrische Patienten	4,8 %	4,5 %

Basierend auf diesen rein numerischen Vergleichen wäre es möglich, dass Ravulizumab zu mehr Nebenwirkungen führt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Insgesamt ist dem IQWiG zuzustimmen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt und dass die angewandte Methodologie ungenügend ist. Eine Äquivalenz bezüglich des Nutzens und der Sicherheit zwischen Ravulizumab und Eculizumab ist nicht belegt bzw. kann aufgrund dieser Daten gar nicht belegt werden. Dazu hätten RCTs durchgeführt werden

müssen, wie sie zwischen diesen Wirkstoffen bei anderen Indikationen auch durchgeführt wurden.

Zwar muss Ravulizumab in der Langzeittherapie nur alle acht statt alle zwei Wochen verabreicht werden; ein Einfluss auf die Lebensqualität war hierdurch allerdings nicht nachzuweisen, da sie nicht ermittelt wurde. Die längere Halbwertszeit von Ravulizumab mag Vorteile haben, wenn der Wirkstoff über mehrere Jahre angewendet wird, aber eine lange Halbwertszeit ist nicht immer von Vorteil: Wenn der Wirkstoff wegen einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung oder einer schwerwiegenden infektiösen Komplikation abgesetzt werden muss, kann es auch zum Nachteil für den Patienten sein.

Unter Ravulizumab verstarben vier erwachsene Patienten (unter Eculizumab keiner). Dieser Befund kann durch Zufall bedingt sein; dennoch sollte er zumindest als Signal gedeutet werden, zumal auch aufgrund des Wirkmechanismus schwerwiegende UE durch die Komplementblockade plausibel sind.

Fazit

Für Ravulizumab bei der Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben, ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Tanaka K, Adams B, Aris AM et al.: The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2020.
2. Rondeau E, Scully M, Ariceta G et al.: The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020; 97: 1287-1296.
3. Alexion Europe SAS: Fachinformation "Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2020.
4. Alexion Europe SAS: Fachinformation "Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2020.
5. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G et al.: Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016; 89: 701-711.
6. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM et al.: Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84-93.