Zorginstituut Nederland

*Volgnummer: 2021050929*

# WAR CG notulen ravulizumab (Ultomiris®)

**ravulizumab (Ultomiris®), eerste bespreking**
*27 september 2021*

Twee FT-rapporten
Ravulizumab is voor twee indicaties in de sluis geplaatst. De eerste indicatie betreft de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). De tweede indicatie betreft behandeling van patiënten met een atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). Voor PNH zijn de gunstige en ongunstige effecten van ravulizumab ten opzichte van eculizumab vergeleken op basis van twee gerandomiseerde, open-label, non-inferioriteit studies in volwassen patiënten met PNH die complementremmer-naïef waren en in volwassen patiënten die klinisch stabiel waren op behandeling met eculizumab. Het is onduidelijk of ravulizumab leidt tot een toename of afname in gunstige en ongunstige effecten. ZIN concludeert dat ravulizumab bij PNH voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Wat betreft aHUS is de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab onderzocht in twee niet-gerandomiseerde ongecontroleerde studies bij pediatrische en volwassen complementremmer-naïeve aHUS patiënten. Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar. In deze beoordeling is daarom een kwalitatieve indirecte vergelijking gemaakt tussen ravulizumab en eculizumab op basis van kortetermijn(enkelarmige)studies naar beide geneesmiddelen. Vanwege de beperkingen in het design is er sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs. Er bestaat dan ook weinig vertrouwen in het effect van ravulizumab op de cruciale uitkomstmate. Op basis van de best beschikbare bewijzen lijkt het effect van ravulizumab wel overeen te komen met dat van eculizumab met betrekking tot de cruciale uitkomstmate. Naast de lage kwaliteit van bewijs zijn er twee belangrijke onzekerheden bij de vergelijking van ravulizumab en eculizumab. Ten eerste betreft dit het restrictieve behandelregime in Nederland dat afwijkt van de behandelduur in de klinische studies en de SmPC en waarop nu de indirecte vergelijking gebaseerd is. Daarnaast is het onduidelijk hoe ravulizumab ingezet zal worden in de Nederlandse praktijk. Over de laatste punten is correspondentie ontvangen van de beroepsgroep, waarbij werd aangeven dat ravulizumab vooral ingezet zal worden bij een subgroep van patiënten die langdurig eculizumab nodig hebben en ook hier wordt gestreefd naar een representatief behandelregime. ZIN concludeert dat ravulizumab bij aSUS voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Referenten:
- De referenten kunnen zich vinden in de heldere rapporten en het is begrijpelijk dat er bij de studie voor PNH niet voor de Nederlandse situatie is gekozen, omdat deze niet in alle landen zo wordt toegepast. Het is een goede plaatsbepaling dat de beroepsgroep het middel bij PNH alleen wil inzetten als de Nederlandse situatie is

doorlopen en langere therapie toch nodig is. Men kan het hierdoor eens zijn met de eindconclusie.
- Een suggestie is om voor aHUS wel uit te zoeken hoe de Nederlandse situatie is, aangezien het om een kleine groep gaat met een goede registratie die centraal gedaan wordt. Met zo'n kleine indicatie waar zo weinig evidence voor is, kan het een overweging zijn om er voorwaarden aan te verbinden, zodat het middel niet tegengehouden wordt en er wel data verzameld kan worden.
- Het is daarnaast een relatief conservatieve gedachte om alleen voor eculizumab te kiezen, omdat deze te bestuderen valt.

*Reactie van beoordelaar*: het is lastig dat bij aHUS de plaatsbepaling is bij patiënten die al stabiel zijn, waarvan de bewijslast een stuk lager is. Binnen nu en enkele maanden worden de resultaten van de Peer Evus studie gepubliceerd, een Nederlandse registratie waarbinnen alle aHUS-patiënten binnen Nederland behandeld worden. De plaatsbepaling is voor een kleine groep patiënten, waarbij er met eculizumab mogelijk een langere interval is. Resulteert de lage kwaliteit van bewijs voor de commissie in de conclusie dat de studie niet aan de stand van wetenschap en bewijs voldoet?

Conclusie: Er wordt geconstateerd dat de zwakke kwaliteit van bewijs het doorslaggevende argument is dat de studie niet aan de stand van wetenschap en bewijs voldoet. Er bestaat een algemene afkerigheid om het ene lage bewijs bovenop het andere te stapelen. Maar vanuit een pure FT-benadering zal het ene middel niet een grote verandering bieden ten opzichte van het andere middel.

Voorts komen er twee afzonderlijke FT-rapporten, die afzonderlijk te beoordelen zijn.
Aangezien er een gelijke waarde is geclaimd voor ravulizumab ten opzichte van eculizumab is er alleen een BIA opgesteld. Besloten wordt om de BIA van aHUS niet in deze vergadering te behandelen.

<u>BIA van PNH</u>
Voor PNH is de verwachting dat 36 patiënten ravulizumab zullen gebruiken in het derde jaar, wat met substitutie resulteert in een budgetimpact van € 0,1 miljoen.

De referenten hebben geen verder commentaar op deze BIA en deze wordt als zodanig vastgesteld.

Twee FT-rapporten
PNH: Ravulizumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die complementremmer-naïef zijn of klinisch stabiel op behandeling met eculizumab. Alle partijen onderschrijven de concepteindconclusie en het FT-rapport is ongewijzigd gebleven.

aHUS: Ravulizumab voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste drie maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab. Na de eerste WAR-bespreking is de concepteindconclusie aangepast op basis van zeer lage kwaliteit van bewijs. De registratiehouder, patiëntenvereniging en beroepsgroep zijn het hiermee niet eens en hebben aanvullende argumenten aangedragen. De registratiehouder gaf aan dat de bepaling van de wetenschap en praktijk niet op dezelfde manier is uitgevoerd als bij de beoordeling van eculizumab. Daarnaast attendeert de registratiehouder op de plaatsbepaling van ravulizumab van de beroepsgroep bij patiënten die chronisch behandeld moeten worden en vraagt om ravulizumab aan te wijzen als stand van wetenschap en praktijk bij tenminste de subgroep patiënten met chronische behandeling conform de plaatsbepaling, waarbij de beroepsgroep aanstuurt op voorwaardelijke toelating van ravulizumab bij deze specifieke groep patiënten. Het bewijs voor deze subgroep is gebaseerd op een studie met tien pediatrische patiënten in een extrapolatie uit de PNH-studies en het ZIN ziet geen aanvullende argumenten om te concluderen dat ravulizumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de behandeling van aHUS. De concepteindconclusie is ongewijzigd gebleven. De commissie wordt gevraagd of zij het eens is met deze eindconclusie en of het inderdaad mogelijk is om de resultaten bij PNH-patiënten te extrapoleren naar aHUS-patiënten die chronische behandeling met een complementremmer nodig hebben als eculizumab en ravulizumab een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben. Verder wordt gevraagd hoe de commissie het bewijs beschouwt voor de groep patiënten waarbij de beroepsgroep een plaats ziet voor ravulizumab.

*WAR:*
- De registratiehouder vraagt om een wetenschappelijke onderbouwing voor het verschil in beoordeling van eculizumab en ravulizumab. Hiervoor is echter geen zuiver farmacotherapeutisch argument beschikbaar, maar een maatschappelijke onderbouwing: er is toestemming gegeven voor eculizumab op basis van een unmet medical need, het geen bij ravulizumab nu niet het geval is.
- Verder hebben de uitkomsten van de meta-analyse, gezien de kleine sample size en wijde betrouwbaarheidsintervallen, niet geleid tot een aanpassing van de eindconclusie. Verder werd geen

verschil aangetoond in kwaliteit van leven in de direct vergelijkende non-inferioriteitstudie tussen de eculizumab en ravulizumab behandelde PNH-patiënten. De CUREiHUS studie zou mogelijk interessant aanvullend bewijs kunnen leveren, maar het ZIN kan de huidige beoordeling niet *on hold* zetten en voorwaardelijke toelating is niet mogelijk.
- Eculizumab en ravulizumab hebben eenzelfde werkingsmechanisme, maar PNH en aHUS zijn twee verschillende aandoeningen met twee verschillende pathologieën, waardoor extrapolatie waarschijnlijk niet mogelijk is. Dit zal bovendien eerst door middel van verder onderzoek aangetoond dienen te worden.
- In de antwoordbrief van het ZIN aan de registratiehouder wordt onder het eerste punt vermeld: 'Er kan daarom niet geconcludeerd worden dat ravulizumab en eculizumab een gelijke therapeutische waarde hebben …'. Geadviseerd wordt om dit te vervangen door: 'Er kan daarom niet met voldoende zekerheid geconcludeerd worden dat ravulizumab en eculizumab een gelijke therapeutische waarde hebben …'
- De CUREiHUS studie loopt enkel met eculizumab en biedt geen nieuwe data voor ravulizumab. Het zou dus enkel gaan om het identificeren van de patiënten waarvan men verwacht dat zij het meeste baat zouden hebben bij ravulizumab.
- Verder lijkt het uiteindelijke verschil tussen eculizumab en ravulizumab een eens per zes weken ten opzichte van een eens per acht weken toedieningsschema te zijn, waardoor een verschil in kwaliteit van leven mogelijk niet gezien zal worden.

*ReactieZIN:* de CUREiHUS studie gaat puur over eculizumab, waarbij men ook werkt met een verlaagde toedieningsfrequentie. De beroepsgroep ziet deze studie als een mooie mogelijkheid om ook ravulizumab te monitoren, maar is er nu eigenlijk geen plaats voor ravulizumab, omdat eculizumab al op de markt is.

Conclusie: ravulizumab voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de behandeling van aHUS.

<u>BIA</u>
De marktpenetratie voor ravulizumab is iets verhoogd en wordt geschat op 45% in het eerste jaar, 55% in het tweede jaar en 65% in het derde jaar. Het aantal startende en stoppende patiënten is iets verlaagd waarbij wordt verwacht dat 31 tot 48 patiënten gebruik zullen maken van ravulizumab. De totale budgetimpact komt uit op € 1,1 miljoen in het eerste jaar en € 300.000 in het derde jaar.

*WAR:*
- De referenten zijn het eens met de aanpassingen en er bestaat duidelijkheid rondom de getallen in de tabellen.

De commissie heeft geen verdere opmerkingen.