

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: <<17.10.2022 >>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	9
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	13
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens in der Teilpopulation a.....	1
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	5
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	13
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-13: Körpergewichts-basiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg.	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
aHUS	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
(ASK)-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
IgG	Immunglobulin-G
IPW	engl. inverse-propensity weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MAH	Zulassungsinhaber, engl. marketing authorisation holder
MG	Myasthenia gravis
mg	Milligramm
MG-ADL	Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia Gravis Composite
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MGFA PIS	MGFA der America Post-Intervention Status
MG-QoL15r	Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life
MM	Minimale Manifestation
mL	Milliliter
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
Neuro-QoL-Fatigue	Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue
oMG	Okuläre Myasthenia gravis
OR	Odds Ratio
PLEX	Plasmapherese, engl. plasma exchange
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PZN	Pharmazentralnummer
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RMP	Risk Management Plan
RR	Reaktives Risiko
SOC	Organklassensystem, engl. System Organ Class
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Germany GmbH
Kontaktperson	Antje Emmermann
Anschrift:	Landsberger Straße 300 80678 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Europe SAS
Anschrift:	103-105, Rue Anatole France 92300 Levallois-Perret Frankreich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ravulizumab
Handelsname:	Ultomiris®
ATC-Code:	L04AA43
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38391
Pharmazentralnummer (PZN)	15246480 für eine Wirkstärke von 300 mg/30 mL ^a 16842132 für eine Wirkstärke von 300 mg/3 mL 16842149 für eine Wirkstärke von 1.100 mg/11 mL
ICD-10-GM-Code	G70 Myasthenia gravis und sonstige neuromuskuläre Krankheiten Exkl.: Botulismus (A05.1) Transitorische Myasthenia gravis beim Neugeborenen (P94.0)
Alpha-ID	I118117 Autoimmune Myasthenia gravis I81698 Erb-Goldflam-Syndrom I81699 Erb-Oppenheimer-Goldflam-Syndrom I75614 Goldflam-Erb-Krankheit I128172 Juvenile Myasthenia gravis I18562 Myasthenia gravis I18566 Myasthenia gravis pseudoparalytica I18565 Myasthenia pseudoparalytica I18563 Myasthenieptose I18567 Myasthenische Bulbärparalyse
a: Die Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL ist in Deutschland außer Vertrieb.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Aztylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit gMG.	21.09.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, - bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. 	<p>02.07.2019 (erwachsene Patienten)</p> <p>01.09.2021 (pädiatrische Patienten)</p>
<p>Ultomiris 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 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben</p>	<p>26.06.2020</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a: Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
A	Teilpopulation b: Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG):	Eculizumab (Soliris®)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat am 10. März 2022 stattgefunden. Der G-BA bestimmte die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) getrennt für zwei Teilpopulationen:

Für Teilpopulation a, in welche Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, eingeschlossen werden, wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT für Ravulizumab bestimmt. Als geeignete Komparatoren in dieser Teilpopulation a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden vom G-BA Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt.

Für die vom G-BA bestimmte Teilpopulation b, in welche Erwachsene mit AChR-Antikörperpositiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) eingeschlossen werden, wurde Eculizumab als zVT für Ravulizumab festgelegt. Alexion stimmt mit dieser Entscheidung des G-BA überein, da Eculizumab gemäß der Zulassung in diesem Indikationsgebiet neben Ravulizumab die einzige weitere für refraktäre gMG zugelassene medikamentöse Behandlung mit der Evidenz aus einer randomisierten Studie ist. Eculizumab hat sich in der deutschen Versorgungslandschaft zunehmend als eine der Standardtherapien von refraktären gMG-Patienten etabliert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab basiert auf der randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Studie ALXN1210-MG-306, in der erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG mit anhaltender Symptomatik (MG-ADL \geq 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe sowie im Kontrollarm mit Placebo und einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden. Diese Studie diente der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (nicht-refraktäre Teilpopulation a). Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT basiert auf einer post-hoc durchgeführten Analyse der nicht-refraktären Teilpopulation der Studie ALXN1210-MG-306.

Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zVT Eculizumab für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) wurde schließlich anhand der Ergebnisse eines mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo auf Basis der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 abgeleitet. Eculizumab wurde ebenfalls über einen 26-wöchigen Zeitraum in einer randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Studie gegen Placebo verglichen. Beide Studien bieten mit ihrem Studiendesign und dem jeweils niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie Endpunktebene für die RCT-Phase die höchste Evidenzstufe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens in der Teilpopulation a

Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a	Teilpopulation b
Morbidität			
Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL			
MG-ADL-Gesamtskalenwert	Veränderung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
Subkomponenten des MG-ADL	Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „bulbär“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
	Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „Extremitäten“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
	Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „Extremitäten“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
	Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „Atmung“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG ADL um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Beträchtlicher Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen belegt
	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 4 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a	Teilpopulation b
Ausprägung der Muskelschwäche im QMG			
QMG-Gesamtskalenwert	Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
Subkomponenten des QMG	Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „bulbär“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
	Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
	Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „Atmung“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
	Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „okulär“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 6 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Beträchtlicher Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen belegt
Ausprägung der Muskelschwäche im MGC			
MGC-Gesamtskalenwert	Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
Patientenanteil mit	Patientenanteil mit einer Verbesserung im	Beträchtlicher	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a	Teilpopulation b
einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert	Gesamtskalenwert des MGC um ≥ 8 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Zusatznutzen	
Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie			
Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie	Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie in Woche 26	Erheblicher Zusatznutzen	-
Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS			
EQ-5D VAS Skalenwert	Allgemeiner Gesundheitszustand im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS Skalenwert	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
Hospitalisierungen			
Hospitalisierungen	Anzahl der hospitalisierten Patienten während der RCT-Phase bis Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
	Anzahl der im Zusammenhang mit MG hospitalisierten Patienten in der RCT-Phase bis Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
	Anzahl der Patienten mit klinischer Verschlechterung während der RCT-Phase bis Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a	Teilpopulation b
Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue			
Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert	Fatigue im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität im MG-QoL15r			
Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-
Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert	Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26	Kein Zusatznutzen belegt	-

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a

Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL (Kategorie Morbidität)

Die sich auf verschiedene Bereiche des Körpers auswirkende belastungsabhängige Muskelschwäche, die sich bei gMG in unterschiedlichem Maße und patientenindividuell ausbildet, ist der zentrale und namensgebende Aspekt dieser Erkrankung. Die Muskelschwäche kann neben den okulären Muskeln alle quergestreiften Muskelgruppen wie die des Bulbus (Zungen-, Schlund- und Kehlkopfmuskulatur) und der proximalen Gliedmaßen betreffen. Die Patienten leiden entsprechend an Schluck- und Sprechproblemen, Problemen den Kopf zu halten, Atembeschwerden und einer Schwäche bzw. Ermüdung der Arm- und Beinmuskulatur, sodass praktisch alle Lebensbereiche betroffen sind. In der klinischen Bewertung der Erkrankung haben sich validierte, spezifische und objektiv einsetzbare Instrumente etabliert, welche der heterogenen und zum Teil stark fluktuierenden Ausprägung der Muskelschwäche erfassen und so die Überwachung des Krankheitsverlaufs und damit eine Beurteilung des Therapieerfolges ermöglichen. Dazu gehört, neben dem QMG und dem MGC (siehe unten zur „Ausprägung der Muskelschwäche“), der MG-ADL, welcher zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf eine Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Studie ALXN1210-MG-306 herangezogen wurde.

Patientenanteil mit einer Verbesserung der Alltagsaktivität im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL im Vergleich zur Baseline um mindestens 3 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) lag zu Woche 26 bei 61,1 % der Ravulizumab-Patienten, (n/N = 22/36; 95 %-KI = [43,5; 76,9]), und bei 32,0 % der Placebo-Patienten, (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR betrug dabei 6,4** (95 %-KI = [1,7; 24,7]) und das **RR lag bei 2,2** (95 %-KI = [1,2; 4,1]). Der Vergleich des Patientenanteils mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Alltagsaktivität im MG-ADL-Gesamtskalenwert zwischen den Behandlungsgruppen war somit nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten von Ravulizumab (**p = 0,0061**).

Bereits geringfügige Verbesserungen im MG-ADL spiegeln sich in signifikanten Verbesserungen für den Patienten wie der Möglichkeit zur Ausübung alltäglicher Aufgaben und der Teilhabe an sozialen Aktivitäten wider. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 3 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL, wie es unter Ravulizumab-Behandlung bei über 60 % der Patienten der Fall war, stellt sich bereits in einer erheblichen Verbesserung der Alltagsaktivitäten und dadurch verbessertem Wohlbefinden dar. So ist bei den Patienten beispielsweise die Kommunikation verbessert, eine selbstständige Nahrungsaufnahme möglich (Subkomponente „Bulbär“), des Weiteren eine unabhängige Versorgung durch eine Verringerung der Muskelschwäche in den Extremitäten (Subkomponente „Extremitäten“) und weniger Atemprobleme (Subkomponente „Atmung“) sowie reduzierte Einschränkungen der Augen bzw. beim Sehen (Subkomponente „Okulär“). Alexion Pharma Germany GmbH sieht insgesamt für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL **mindestens einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Ausprägung der Muskelschwäche im QMG und MGC (Kategorie Morbidität)

Die Autoimmunerkrankung gMG ist durch fluktuierende, individuelle Muskelschwächen gekennzeichnet, die den Patienten das alltägliche Leben erschweren und stark beeinträchtigen (siehe oben, Abschnitt MG-ADL). Die Erfassung der Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG und MGC ist daher unmittelbar patientenrelevant. In der Studie ALXN1210-MG-306 wurde nach 26 Wochen die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline, die Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten „bulbär“, „Extremitäten“, „Atmung“ und „okulär“ des QMG relativ zur Baseline sowie der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte und mindestens 6 Punkte für den QMG bzw. um mindestens 8 Punkte für den MGC relativ zur Baseline erfasst. Bei beiden Fragebögen handelt es sich um validierte Messinstrumente, die zur Messung des klinischen Verlaufs der Muskelschwäche genutzt werden. Die Skala des QMG umfasst 13 Fragen, welche die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entsprechen. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 bis einschließlich 39 Punkten.

Der QMG-Fragebogen wird vom Arzt berichtet und misst den Ausmaß der Muskelschwäche anhand von quantifizierbaren Messgrößen, wie beispielsweise die Zeit, die ein Patient den Arm oder das Bein ausgestreckt halten kann, oder den Händedruck in Kilogramm. Beim MGC wird eine gewichtete Skala angewandt, bei der die Symptome, die den Patienten stärker beeinträchtigen, eine höhere Punktzahl erhalten und zum anderen wird die Patientensicht auf dessen Symptome berücksichtigt. Die Fragen umfassen ähnliche Funktionsbereiche wie der MG-ADL und QMG. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 Punkte bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung widerspiegelt. Um beide Aspekte der patientenberichten und arztberichteten Anteile zu vereinen, wurden beide Fragebögen in einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität zusammengefasst.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert

Eine klinisch relevante Verbesserung relativ zur Baseline von mindestens 3 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert (Teilpopulation a) erreichten in Woche 26 58,8 % der Ravulizumab-Patienten (n/N = 20/34; 95 %-KI = [40,7; 75,4]) und 31,8% der Placebo-Patienten (n/N = 7/22; 95 %-KI = [13,9; 54,9]). Die **OR mit 3,3 (95 %-KI = [1,0; 10,7])** und das **RR mit 1,9 (95 %-KI = [0,9; 3,8])** zeigten dabei einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo (**p = 0,0522**). Somit erlebten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen fast doppelt so viele Ravulizumab-Patienten eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung der Muskelschwäche als die Placebo-Patienten, die ausschließlich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhielten. Für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert konnte formal jedoch kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden.

Eine Verbesserung um mindestens 6 Punkte im Vergleich zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert wurde in Woche 26 für die Teilpopulation a bei 32,4 % der Ravulizumab-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten (n/N = 11/34; 95 %-KI = [17,4; 50,5]) und bei 4,5 % der Placebo-Patienten (n/N = 1/22; 95 %-KI = [0,1; 22,8]) beobachtet. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag die **OR zu Woche 26 bei 11,6** (95 %-KI = [1,2; 110,1]) und das **RR betrug 7,6** (95 %-KI = [0,9; 62,0]). Damit zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Therapie (**p = 0,0158**). Wie oben erläutert, kann eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert für die Patienten eine deutliche Verbesserung der Muskelschwäche und dadurch einen Gewinn an Lebensqualität bedeuten. Insgesamt konnte für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 6 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet werden.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert

Eine Verbesserung um mindestens 8 Punkte (universelles Responsekriterium) relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert erreichten nach Woche 26 55,9 % der Ravulizumab-Patienten (n/N = 19/34; 95 %-KI = [37,9; 72,8]) und 20,8% der Placebo-Patienten (n/N = 5/24; 95 %-KI = [7,1; 42,2]). Sowohl anhand der **OR mit 4,6** (95 %-KI = [1,4; 15,1]) als auch anhand des **RR mit 2,6** (95 %-KI = [1,2; 5,9]) zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber dem Kontrollarm (**p = 0,0099**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen erlebten somit unter der Ravulizumab-Behandlung statistisch signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche als unter einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie können z.B. besser sprechen und sich besser artikulieren, was durch eine bessere Konversationsmöglichkeit soziale Kontakte wieder ermöglichen kann. Des Weiteren kann eine Verbesserung der Punktzahl im MGC bedeuten, dass die Patienten besser kauen und schlucken können, was dazu führen kann, dass die Patienten selbstständig eine vollständige Mahlzeit zu sich nehmen können. Die Patienten sehen beim Ermüdungstest (Blick zur Seite oder nach oben über eine Minute) später Doppelbilder oder leiden später an hängenden Augenlidern und können dadurch mehr Selbstvertrauen erlangen und mehr am Sozialleben teilhaben. Auch können die Patienten eine geringere Ermüdung der Extremitäten verspüren. Insgesamt kann dadurch die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden. Alexion Pharma Germany GmbH sieht daher für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert **mindestens einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als belegt an.

Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie (Kategorie Morbidität)

Bei der gMG handelt es sich um eine chronische Autoimmunerkrankung mit meist lebenslanger Therapie, in der Regel durch immunsuppressive Therapien, welche mit diversen Nebenwirkungen verbunden sind (siehe Abschnitt 3.2.2). Daher ist es als Therapieerfolg und patientenrelevant zu werten, wenn Patienten eine verbesserte Symptomatik aufweisen und/oder eine Reduktion ihrer Medikation erreicht werden kann. Zur Bewertung des Therapieansprechens wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 daher die MGFA-PIS-Kategorie zur Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erfasst. Dargestellt wurde der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Skalenwerts relativ zur Baseline in Woche 26. Die Änderung der MGFA-PIS-Kategorie erfasst die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome und der stabilen und pharmakologischen Remission nach einer Behandlung. Eine Verbesserung bedeutet hier z.B. einen wesentlichen Rückgang der klinischen Symptome, die vor der Behandlung diagnostiziert wurden, oder eine anhaltende wesentliche Reduktion der MG-Medikation.

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase, verbesserte sich der MGFA-PIS unter Erreichen einer minimalen Manifestation (MM) in der Teilpopulation a mit 28,6 % (n/N = 10/35) der Patienten deutlich häufiger unter Ravulizumab als bei Patienten unter Placebo, von denen nur 4,2 % (n/N = 1/24) eine Verbesserung erreichten. Bei 20,0 % (n/N = 7/35) der Ravulizumab-Patienten und bei 12,5 % (n/N = 3/24) der Placebo-Patienten verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls, jedoch erreichten die Patienten nicht die MM. Ein unveränderter Status wurde bei 45,7 % (n/N = 16/35) der Ravulizumab-Patienten und bei 75,0 % (n/N = 18/24) der Placebo-Patienten beschrieben. Bei insgesamt 5,7 % (n/N = 2/35) der Ravulizumab-Patienten und bei 8,3 % (n/N = 2/24) der Placebo-Patienten verschlechterte sich der MGFA-PIS. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 4,2** (95 %-KI = [1,3; 13,3]). Insgesamt veränderte sich der MGFA-PIS nach 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe (**p = 0,0134**). Die nicht-refraktären Patienten sprachen somit insgesamt statistisch signifikant besser auf die Therapie mit Ravulizumab als mit Placebo an und die Daten belegten einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ravulizumab gegenüber der zVT.

Sicherheit

Im Vergleich zum Kontrollarm wurde durch die Behandlung mit Ravulizumab keine Belastung durch zusätzliche unerwünschte Ereignisse zu dem Nebenwirkungsspektrum der etablierten Standardbehandlung eingesetzten immunsuppressiven Therapeutika, wie beispielsweise Glukokortikoide, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil, festgestellt. Aus diesem Grund zeigte sich für die Teilpopulation a im hier betrachteten Anwendungsgebiet, in dem Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit gMG angewendet wird, ein günstiges Sicherheitsprofil und somit eine gute Verträglichkeit und sichere Anwendung von Ravulizumab bei Patienten mit gMG.

Refraktäre Patienten der Teilpopulation b

Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegen Eculizumab zeigte sich in keinem patientenrelevanten Endpunkt ein signifikanter Unterschied. Somit zeigte sich für beide Therapien eine vergleichbare Symptomkontrolle und ähnliches Sicherheitsprofil. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab im Vergleich zur zVT der Teilpopulation b Eculizumab ist für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG somit nicht belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a: Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen	Ja
A	Teilpopulation b: Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG)	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bei gMG handelt es sich um eine seltene autoimmune neurologische Störung, bei der das Komplementsystem eine entscheidende Rolle spielt und die durch eine Störung der neuromuskulären Übertragung bedingt ist. Zur Behandlung kommt zunächst eine symptomatische Kontrolle durch Cholinesterase-Inhibitoren wie Pyridostigmin zur Anwendung. In der Basistherapie kommen insbesondere die in der Langzeittherapie mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbundenen Glukokortikoide zur Immunsuppression zum Einsatz, welche durch ein Steroid-sparendes Erhaltungsimmunosuppressivum wie Azathioprin ergänzt werden. Auch diese Erhaltungsimmunosuppressiva sind mit vielfältigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen verbunden. Zwar haben sich diese Optionen in der Therapie der gMG bewährt, sie reichen jedoch nicht aus, um alle Patienten mit gMG dauerhaft mit einer gut verträglichen Therapie zu behandeln. Auch zeigt sich in der Eskalationstherapie, in der sich durch Eculizumab bereits ein in Relation zu Ravulizumab häufig zu applizierender Komplementinhibitor etabliert hat, ein Bedarf für verbesserte Therapieoptionen. Daher besteht noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine individualisierte und gut verträgliche Therapie von gMG, die eine geringere Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Patienten ermöglicht.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a), wurde die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Interventionsstudie ALXN1210-MG-306 mit niedrigem Verzerrungspotenzial herangezogen, welche die höchste Evidenzstufe (Ib) liefert. Somit erlauben die vorgelegten Ergebnisse, einen Hinweis zum Zusatznutzen von Ravulizumab in Teilpopulation a abzuleiten.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Eculizumab für erwachsene Patienten mit refraktärer AChR-Antikörper-positiver gMG (Teilpopulation b) wurde neben der Studie ALXN1210-MG-306 die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Interventionsstudie ECU-MG-301 mit niedrigem Verzerrungspotenzial für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo herangezogen. Somit erlauben die vorgelegten Ergebnisse, auch für die Teilpopulation b einen Hinweis zum Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zVT abzuleiten. Da der Alexion Pharma Germany GmbH für beide Studien die individuellen Daten auf Patientenebene vorlagen, konnten die relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zur Baseline mittels IPW-Adjustierung zwischen den entsprechenden Patientenpopulationen angeglichen werden. Dadurch wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- sowie auf Endpunktebene minimiert, sodass für die Nutzenbewertung die beste verfügbare Evidenz mit hoher Aussagekraft generiert werden konnte.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die nicht-refraktäre Teilpopulation a

Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit gMG. Im direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte in der Studie ALXN1210-MG-306 für die nicht-refraktären AChR-Antikörper-positiven gMG-Patienten, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a), über mehrere Endpunkte hinweg konsistent und statistisch signifikant der Vorteil von Ravulizumab gegenüber der zVT demonstriert werden.

So zeigte sich am Ende der RCT-Phase (Woche 26) im patientenberichteten, krankheitsspezifischen Fragebogen MG-ADL zur Erfassung von Veränderungen in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fähigkeit Alltagsaktivitäten auszuüben ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Positive Effekte von Ravulizumab zeigten sich ergänzend in den einzelnen Subkomponenten dieses Instruments. Anhand dieser Ergebnisse konnte mindestens ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden. Diese Ergebnisse wurden konsistent durch den vom Neurologen bzw. Prüfartz über klinische Messungen patientenrelevanter Funktionalitäten im Messinstrument QMG bestätigt. Damit konnte auch im Endpunkt Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zVT abgeleitet werden. Der ebenfalls zur Einschätzung der Ausprägung der Muskelschwäche herangezogene Fragebogen MGC, welcher sowohl die Krankheitsgeschichte der Patienten berücksichtigt als auch vom Arzt objektiv bewertete Funktionalitäten erfasst, zeigte ebenfalls statistisch signifikante Vorteile im Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber der zVT. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte auch für den MGC **mindestens ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Das Ansprechen auf die Therapie mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab wurde mittels des MGFA-PIS bewertet. Demnach verbesserte sich der MGFA-PIS am Ende der RCT-Phase unter Ravulizumab bei statistisch signifikant mehr bei Patienten als unter einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Ergebnisse belegten einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Hinblick auf das Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie.

Auch in den weiteren Endpunkten, wie dem allgemeinen Gesundheitszustand, der Hospitalisierung, der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zeigten sich stets numerische und zum Teil auch statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab gegenüber der zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Da jedoch die entsprechenden Schwellenwerte zur Ableitung des Zusatznutzens entsprechend der Kriterien des IQWiG anhand der verwendeten Effektmaße nicht über- bzw. unterschritten wurden, konnte für diese Endpunkte aus formalen Gründen kein Zusatznutzen von Ravulizumab belegt werden. Darüber hinaus zeigte sich unter der Zusatztherapie mit Ravulizumab, als welche der Komplementinhibitor laut dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden soll, ein mit der zVT vergleichbares und in einigen Bereichen sogar günstigeres Sicherheitsprofil. Somit konnte in der Kategorie Sicherheit formal ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet werden.

Zusammenfassend zeigten sich somit in der Teilpopulation a konsistent statistisch signifikante Behandlungseffekte von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die Verbesserung der Muskelschwäche und die damit verbundenen Verbesserungen bezüglich Alltagsaktivitäten sowie für das Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab, welche insgesamt einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, (Teilpopulation a) liefern.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die refraktäre Teilpopulation b

Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegen Eculizumab bei Teilpopulation b zeigte sich für beide Wirkstoffe eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf die Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL und dessen Subkomponenten, die Verbesserung der Muskelschwäche im QMG, den allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS sowie für die mittels Neuro-QoL-Fatigue erhobene Fatigue. Anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten Symptome zeigte sich eine sehr gute und für beide Therapien vergleichbare Symptomkontrolle. Außerdem wiesen beide Wirkstoffe ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil auf. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab im Vergleich zur zVT der Teilpopulation b Eculizumab ist für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG somit nicht belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Myasthenia gravis (MG) bedeutet schwere Muskelschwäche und ist eine seltene autoimmune neurologische Störung, bei der das Komplementsystem eine entscheidende Rolle spielt und die durch den Ausfall der neuromuskulären Signalübertragung bedingt ist. Die genaue Ursache für die Entstehung der MG ist jedoch noch nicht genau geklärt. In den meisten Fällen betrifft die Erkrankung zunächst die Augenmuskulatur und wird als okuläre MG (oMG) bezeichnet. Im Krankheitsverlauf weiten sich bei vielen Patienten die Einschränkungen auf weitere Muskelgruppen des Körpers aus und äußern sich beispielsweise in Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken und in Atemnot, sodass man von einer generalisierten MG (gMG) spricht. Häufig sind die Symptome zu Beginn des Tages milder und verschlechtern sich im Laufe des Tages, sodass selbst einfache und alltägliche Tätigkeiten erschwert werden oder nicht mehr möglich sind. Pathophysiologisch liegt bei MG die Bindung von Autoantikörpern an Proteine, die an der Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte beteiligt sind, zugrunde. Bei 90 % der Patienten können Autoantikörper gegen verschiedene muskuläre Strukturen identifiziert werden. Am häufigsten sind davon nikotinische Acetylcholinrezeptoren (AChR) betroffen. Die verschiedenen zirkulierenden polyklonalen Antikörper führen über drei relevante Pathomechanismen von der charakteristischen Muskelschwäche bis hin zur Lähmung betroffener Muskelgruppen: die Komplement-vermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte, die funktionelle Rezeptorblockade sowie die vermehrte Endozytose und Degradation der AChR.

Patienten mit nur leichten bis mäßigen motorischen Symptomen werden mit der Basistherapie bestehend aus z.B. Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva behandelt, die bei den meisten Patienten zu einem guten und stabilen Gesundheitszustand führt. Jedoch spricht ein Teil der Patienten auf die in der Basistherapie zur Verfügung stehenden Therapeutika beispielsweise nicht ausreichend (innerhalb von 12 Monaten) an, leidet an nicht tolerablen Nebenwirkungen oder entwickelt gehäuft myasthene Krisen oder Exazerbationen trotz adäquater immunsuppressiver Therapie. Dabei wird von einer refraktären gMG gesprochen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation von Ravulizumab sind erwachsene Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positive Patienten mit gMG, für die Ravulizumab (Ultomiris®) als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung angewandt wird.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für die durch Autoantikörper vermittelte Autoimmunerkrankung gMG ist keine kurative Therapie verfügbar. Daher ist das Ziel sämtlicher Therapieansätze eine möglichst effektive Krankheitskontrolle und damit eine Linderung der Symptomatik bei gleichzeitig guter Verträglichkeit sowie die Reduktion des Risikos myasthener Krisen und Exazerbationen. Die verschiedenen Therapieansätze werden in symptomatische und immunsupprimierende Basistherapie, Eskalations- und Interventionstherapie differenziert. Bei Therapieresistenz oder bei unzureichendem Ansprechen auf die Basistherapie erfolgt eine Ergänzung durch oder Umstellung auf die Eskalationstherapie. Beide Optionen stellen grundlegende verlaufsmodifizierende Therapien dar. Die Interventionstherapie hingegen ist bei akuten myasthenen Krisen oder schweren Exazerbationen angezeigt. Ziel der kontinuierlichen Basis- wie auch der Eskalationstherapie ist es, das Risiko solch schwerer Verläufe zu reduzieren und somit die Notwendigkeit zum Einsatz von Interventionstherapien zu reduzieren.

Basistherapie

Für die Basistherapie stehen Arzneimittel mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung, welche teilweise im Off-Label-Use eingesetzt werden. Unter der Basistherapie und damit auch unter der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die zVT der Teilpopulation a, wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung der gMG gewährleistet. Dazu zählen Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus. Trotz der insgesamt guten bereits bestehenden Behandlungsmöglichkeiten sprechen einige Patienten nicht ausreichend auf eine Basistherapie an oder können aufgrund von starken Nebenwirkungen nicht adäquat behandelt werden. Für diese weiterhin symptomatischen Patienten steht Ravulizumab als eine wirksame und gut verträgliche Reservetherapie in der Basistherapie zur Verfügung. Im Gegensatz zu Ravulizumab tritt die Wirkung von Erhaltungsimmunosuppressiva in der Basistherapie verzögert ein, sodass eine klinische Besserung zum Teil erst Monate nach Therapiebeginn zu spüren sein kann. Damit eine ausreichende Behandlung der Patienten trotz der Latenzzeit der Erhaltungsimmunosuppressiva in der Basistherapie gesichert ist, erfolgt eine Immunsuppression durch ein Erhaltungsimmunosuppressivum in der Regel initial in Verbindung mit einem hoch dosierten Glukokortikoid, sodass eine möglichst rasche Linderung der Symptome erreicht werden kann. Bei der Behandlung mit Ravulizumab tritt dagegen durch die sofortige, vollständige und anhaltende Hemmung von freiem Serum-C5 bereits nach einer Woche eine Besserung der Symptome ein (gemessen am MG-ADL). Diese schnelle Besserung der MG-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

spezifischen Symptome ist ein entscheidender Vorteil für die Patienten im Vergleich zur bestehenden nebenwirkungsreichen Basistherapie.

Eskalationstherapie

Die Eskalationstherapie oder auch Therapieeskalation wird eingesetzt, wenn der Patient auf die zuvor verordnete Basistherapie nicht anspricht, die Basistherapie versagt oder deren Nebenwirkungsprofil für den Patienten nicht (mehr) tolerierbar ist. Die S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2017 empfiehlt in diesem Fall zunächst den Off-Label-Use des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab. Die Empfehlung in der deutschen S2k-Leitlinie gilt aufgrund von belastenden Nebenwirkungen allerdings nur für Patienten mit einer schweren gMG. Eine weitere Option der Eskalationstherapie ist Cyclophosphamid. Bei der Empfehlung von Cyclophosphamid handelt es sich allerdings als ultima ratio für sehr schwere und gegenüber den anderen Zytostatika therapierefraktäre, lebensbedrohende Fälle.

Mit Blick auf den gegenwärtigen Versorgungsstandard in der Eskalationstherapie lässt sich feststellen, dass sich die einzige hierfür zugelassene Therapieoption Eculizumab seit der Zulassung im Jahr 2017 zunehmend etabliert hat. Eculizumab wird in aktuellen Publikationen als Mittel der ersten Wahl für diese refraktäre Verlaufsform der gMG angeführt. Aufgrund der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit von Eculizumab benötigt die Erhaltungsphase ein zweiwöchiges Infusionsintervall. Durch diese kurzen Dosierungsintervalle kann es zu einer signifikanten Beeinflussung alltäglicher Aktivitäten im Leben der Patienten kommen. Ebenso kann die Limitierung der Infusionsplätze in den Kliniken bei solch kurzen Infusionsintervallen ein Problem für den verordnenden Arzt darstellen, um ausreichend geeignete Plätze für den Patienten bereitzustellen.

Die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik von Ravulizumab ist im Vergleich zu Eculizumab verbessert. Ravulizumab wird bei gMG-Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg mit einem achtwöchigen Infusionsintervall angewendet. Durch die Verlängerung der Infusionsintervalle ergibt sich in der jährlichen Erhaltungstherapie eine Reduktion der benötigten Infusionen von 26 pro Jahr mit Eculizumab auf nur noch 6 bis 7 Infusionen pro Jahr mit Ravulizumab, sodass im Vergleich zu Eculizumab in der jährlichen Erhaltungstherapie 19 bis 20 Infusionen weniger verabreicht werden müssen, was einer Reduktion der Anzahl der notwendigen Infusionen um ca. 77 % entspricht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, und die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen	1.078 – 1.589
A	Teilpopulation b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG	830 – 1.224

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation a	Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, und die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.078 – 1.589
A	Teilpopulation b	Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG	Kein Zusatznutzen belegt	830 – 1.224

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Teilpopulation a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, und die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen	Körpergewicht ≥ 40 kg bis < 60 kg	343.015,15 €
		Körpergewicht ≥ 60 kg bis < 100 kg	376.782,91 €
		Körpergewicht ≥ 100 kg	411.000,93 €
A	Teilpopulation b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG	Körpergewicht ≥ 40 kg bis < 60 kg	343.015,15 €
		Körpergewicht ≥ 60 kg bis < 100 kg	376.782,91 €
		Körpergewicht ≥ 100 kg	411.000,93 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation a	Pyridostigmin (unretardiert) (z.B. Mestinon [®] 60)	Teilpopulation a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, und die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen	249,22 € – 1.495,33 €
		Pyridostigmin (retardiert) (z.B. Mestinon [®] retard)		1.681,63 € – 5.044,88 €
		Prednison (z.B. Prednison GALEN [®])		253,32 € – 638,02 €
		Prednisolon (z.B. Prednisolon AL)		197,41 € – 477,25 €
		Methylprednisolon (z.B. Metypred [®])		578,54 € – 1.573,01 €
		Azathioprin (z.B. Azathioprin STADA [®])		304,91 € – 392,55 €
		Mycophenolat Mofetil (z.B. CellCept [®])		676,76 € – 3.613,65 €
		Ciclosporin (z.B. Ciclosporin Pro)		2.558,14 € – 3.209,95 €
		Methotrexat (z.B. MTX Hexal [®])		650,31 € – 692,09 €
		Tacrolimus (z.B. Dailiport [®])		5.345,05 € – 9.840,32 €
		A		Teilpopulation b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***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.