

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.1.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.1.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.2 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.3 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis	16
Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Parameter von Ravulizumab nach der Initialdosis	17
Tabelle 2-5: Pharmakokinetische Parameter von Ravulizumab nach der letzten Erhaltungsdosis	18
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	22
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Komplementkaskade.....	10
Abbildung 2-2: Unkontrollierte Komplementaktivierung durch IgG1 und IgG3 führt zu postsynaptischen Membranschäden	12
Abbildung 2-3: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung und Spaltung in die Produkte C5a und C5b	14
Abbildung 2-4: Verbesserte Recycling-Eigenschaften führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab	15
Abbildung 2-5: Konzentrations-Zeit Profil von Ravulizumab.....	19
Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	20
Abbildung 2-7: Der Box-Whisker-Plot zeigt für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und komplette Inhibition des C5.....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACh	Acetylcholin
AChR	Acetylcholinrezeptor
AChE	Acetylcholinesterase
ADA	Antikörper gegen das Studienmedikament, (engl.) anti-drug antibodies
aHUS	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
AK	Autoantikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9	Komplementfaktor C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
CA ²⁺	Calciumionen
CD55	(engl.) complement decay accelerating factor 55 oder (engl.) decay accelerating factor (DAF)
CD59	(engl.) complement decay accelerating factor 59 oder (engl.) membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL)
CDR	Komplementaritätsbestimmende Region, (engl.) complementarity determining region
C _{max}	maximale beobachtete Serumkonzentration
C _{trough}	Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls
CV	Koeffizient der Varianz
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur, (engl.) European Medicines Agency
EPP	Endplattenpotenzial
Fc	Antikörperfragment, (engl.) fragment crystallizable
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LRP4	(engl.) low-density lipoprotein receptor-related protein 4

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MAC	Membranangriffskomplex, (engl.) membrane attack complex
MAK	Membranangriffskomplex
MASP	engl., mannose-associated serine protease
MBL	Mannose-bindendes Lektin
MG	Myasthenia gravis
MMF	Mycophenolat Mofetil
M/O	Mikroorganismus
MuSK	muskelspezifische Kinase
Na ⁺	Natriumionen
NF-κB	(engl.) nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, (engl.) neuromyelitis optica spectrum disorders
PAS	Pharmakokinetisches Analyseset
PD	Pharmakodynamik
<i>PIGA</i>	(engl.) phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung, (engl.) standard deviation
TMDD	(engl.) target mediated drug disposition
VGSC	Spannungsgesteuerte Natriumkanäle, (engl.) neuronal voltage-gated sodium channel
ZNS	zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.3 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.2 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ravulizumab
Handelsname:	Ultomiris®
ATC-Code:	L04AA43
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15246480 ^a	EU/1/19/1371/001	Eine Durchstechflasche mit 30 mL enthält 300 mg Ravulizumab	Packungsgröße mit einer Durchstechflasche
16842132	EU/1/19/1371/002	Eine Durchstechflasche mit 3 mL enthält 300 mg Ravulizumab	Packungsgröße mit einer Durchstechflasche
16842149	EU/1/19/1371/003	Eine Durchstechflasche mit 11 mL enthält 1100 mg Ravulizumab	Packungsgröße mit einer Durchstechflasche
a: Die Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL ist in Deutschland außer Vertrieb.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ravulizumab (Ultomiris[®], Alexion Europe SAS) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper zur Inhibierung des terminalen Komplementsystems. Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit gMG (1). Ravulizumab wurde im Jahr 2019 zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) bei erwachsenen Patienten zugelassen. Seitdem wurde das Anwendungsgebiet auf pädiatrische PNH-Patienten und auf Patienten mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) erweitert. Der aktuellen Nutzenbewertung liegt die dritte Indikationserweiterung für gMG-Patienten zugrunde.

Krankheitsbild der generalisierten Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) ist eine autoimmune neurologische Störung, die durch den Ausfall der neuromuskulären Übertragung bedingt ist. Ursächlich ist die Bindung von Autoantikörpern an Proteine, die an der Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte beteiligt sind. Zu diesen Proteinen gehören häufig die Acetylcholinrezeptoren (AChR) oder in selteneren Fällen muskelspezifische Kinasen (MuSK) oder LRP4 (engl. low-density lipoprotein receptor-related protein 4), die an der AChR-Clusterbildung beteiligt sind. Die MG kann sich grundsätzlich in jedem Lebensalter manifestieren, jedoch erreicht die Inzidenz ihren Höhepunkt im sechsten oder siebten Lebensjahrzehnt (2, 3). Frauen sind dabei häufiger betroffen und erkranken früher als Männer (3, 4).

Typischerweise wird bei MG zwischen den beiden Verlaufstypen okulär und generalisiert unterschieden. In der Regel beginnt die Krankheit zunächst mit okulären Symptomen (5) und weitet sich bei ca. 85 % der Patienten innerhalb der ersten Jahre nach Diagnose auf den gesamten Körper aus, sodass man von einer generalisierten Myasthenia gravis (gMG) spricht

(5). Weitere Einteilungen klassifizieren nach beteiligten Antikörpern (z. B. Anti-AChR, Anti-MuSK und Anti-LRP4) (6, 7). Bei Patienten mit einer gMG lassen sich am häufigsten Autoantikörper gegen AChR nachweisen (8-11).

Da gMG nicht kurativ behandelt werden kann, ist das therapeutische Ziel einer Behandlung die Linderung der Symptomatik über eine Verbesserung der Muskelschwäche. Hierfür stehen in erster Linie etablierte symptomatische sowie immunsuppressive Basistherapeutika zur Verfügung, die vielen Patienten generell gute Therapieoptionen geben und so zu einer Remission führen können (12-14). Trotz dieser bestehenden Behandlungsmöglichkeiten gibt es jedoch einen Anteil an Patienten, der nicht ausreichend auf die Basistherapien anspricht oder die Behandlung aufgrund von starken Nebenwirkungen abbrechen muss. Patienten, die unter solch einer als refraktär bezeichneten Verlaufsform leiden, sind besonders schweren Symptomen ausgesetzt. (15-19).

Ravulizumab wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet AChR-Antikörper-positiver gMG zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris®, Alexion Europe SAS) gezielt entwickelt. Ravulizumab setzt als Komplementinhibitor am zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess der gMG an: Der Komplement-vermittelten Schädigung der neuromuskulären Endplatte, der funktionellen Rezeptorblockade sowie der vermehrten Internalisierung und Degradation der Acetylcholinrezeptoren. Dabei bietet Ravulizumab ein gegenüber Eculizumab deutlich verlängertes Dosisintervall und damit eine um bis zu 77 % verringerte Anzahl an notwendigen Infusionen pro Jahr. Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Folgenden zunächst die Rolle des Komplementsystems im gesunden Menschen und im nächsten Schritt der Pathomechanismus im Anwendungsgebiet gMG beschrieben. Vor diesem Hintergrund wird anschließend der Wirkmechanismus dargestellt.

Die Rolle des Komplementsystems

Das Komplementsystem stellt als Teil des angeborenen Immunsystems einen wichtigen Mechanismus zur Abwehr von sowohl pathogenen Mikroorganismen als auch degenerierten körpereigenen Zellen dar und setzt sich aus über 50 löslichen sowie membrangebundenen Proteinen zusammen (20). Eine Übersicht über die Komplementkaskade einschließlich regulierender Mechanismen ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

Die Aktivierung der Komplementkaskade erfolgt entweder durch (1.) den Lektinweg, ausgelöst durch Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche von Bakterien und anderen Pathogenen, (2.) den klassischen Weg, ausgelöst durch Antigen-Antikörperkomplexe, vermittelt durch Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM), oder durch (3.) den alternativen Weg, konstitutiv aktiv durch die spontane Autohydrolyse des Komplementproteins C3. Alle genannten aktivierenden Reaktionswege münden jeweils in der Bildung von Enzymkomplexen, die C3 spalten und als C3-Konvertasen bezeichnet werden. Die enzymatische Spaltung von C3 durch die C3-Konvertasen liefert die Produkte C3a und C3b. Hiervon löst das Produkt C3b in einem weiteren Zwischenschritt die Bildung einer C5-Konvertase aus, welche wie folgt zur terminalen Komplementaktivierung führt: Die entstandene C5-Konvertase spaltet C5

enzymatisch in C5a und C5b. Hiervon bildet das entstandene Produkt C5b im letzten Schritt durch eine Zusammenlagerung mit den Komplementfaktoren C6, C7, C8 sowie mehreren C9-Molekülen auf der Zelloberfläche den Membranangriffskomplex (engl. membrane attack complex, MAC) aus. Die Bildung dieses Komplexes auf der Zelloberfläche resultiert in der Entstehung eines transmembranen Kanals, der sog. lytischen Pore. Es kommt zu einer Perforation der Zellmembran, welche zum generellen Absterben der betroffenen Zellen führt (21). Dabei dient der MAC natürlicherweise hauptsächlich der Zerstörung von körperfremden Zellen wie Pathogenen, aber auch der Eliminierung ausgewählter körpereigener Zellen wie solcher, die aufgrund von Alter oder Schädigungen einen programmierten Zelltod (Apoptose) durchlaufen (20, 22).

Die Bedeutung des Komplementsystems in der AChR-Antikörper-bedingten Pathogenese der MG wurde bereits früh in der Forschung erkannt. Erste Berichte aus den 1960er und 1970er Jahren zeigten Veränderungen verschiedener Komplementfaktoren in den Serumspiegeln von AChR-Antikörper-positiven MG-Patienten auf, was auf eine Aktivierung des Komplementsystems durch pathogene Prozesse hindeutete (23, 24). Eine unkontrollierte terminale Komplementaktivierung wurde sowohl in Tiermodellen experimenteller MG als auch in anderen Formen der Autoimmun-Neuropathie beim Menschen nachgewiesen (25, 26).

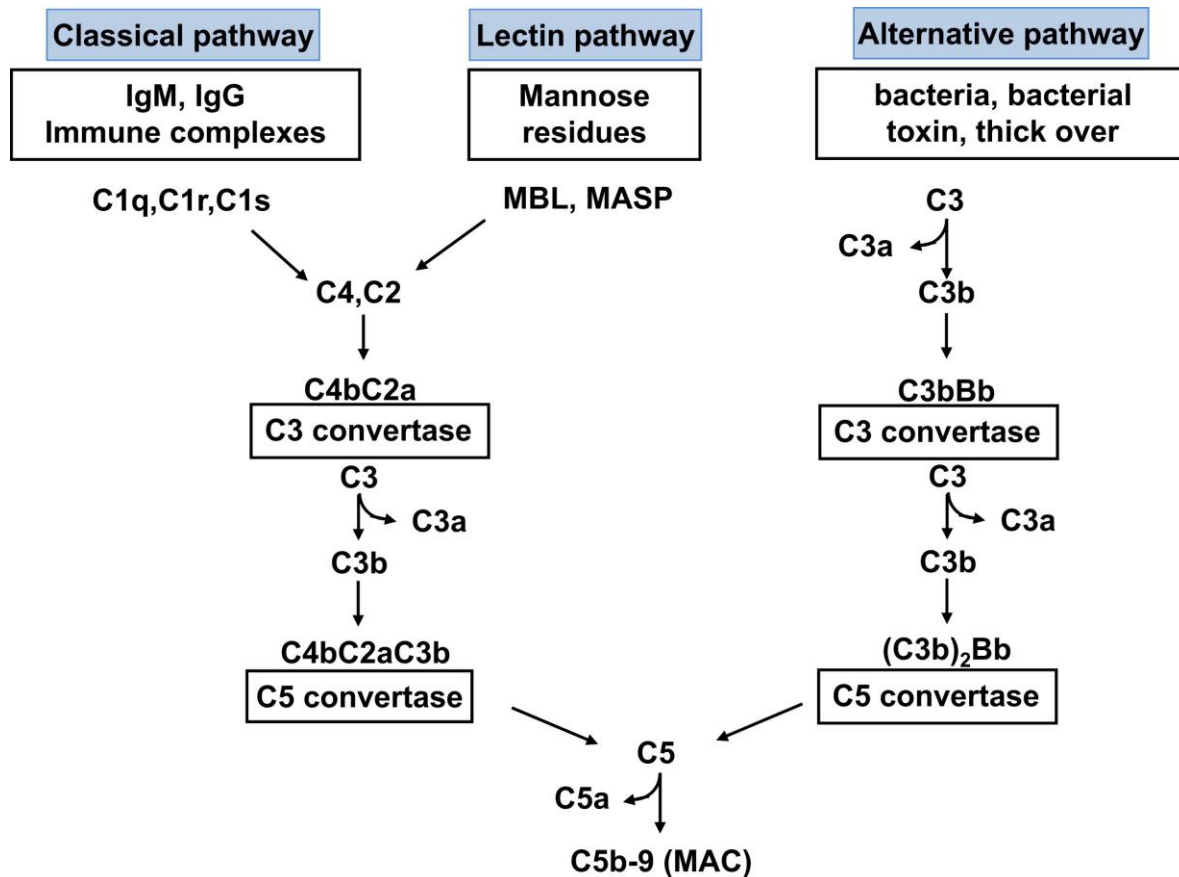


Abbildung 2-1: Die Komplementkaskade kann über den klassischen, den Lektin- und den alternativen Weg aktiviert werden. Die proximalen Komponenten des Komplements (dem C5 vorgelagerte Proteine) sind für die mikrobielle Opsonisierung und den Abbau von Immunkomplexen verantwortlich. Alle Wege der Komplementaktivierung laufen bei der Spaltung des Komplementproteins C5 zusammen und führen zur Bildung von Molekülen mit entzündungsfördernden und zelllytischen Eigenschaften. MAC: Membranangriffskomplex; MASP: (engl.) mannose-associated serine protease; MBL: Mannose-bindendes Lektin. Quelle: Noris Remuzzi (2010) (27)¹

Molekularer Pathomechanismus der generalisierten Myasthenia Gravis

Die Kontraktion eines Muskels beginnt mit der Übertragung von Signalen aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) über die Motoneuronen an die Muskelfasern. Bei einer gesunden neuromuskulären Endplatte lässt sich der molekulare Ablauf, der zu regulären Muskelkontraktionen führt, wie folgt beschreiben: Acetylcholin (ACh) wird in Vesikeln in den (präsynaptischen) Nervenendigungen von Alpha-Neuronen gespeichert und bei elektrischen Impulsen in den synaptischen Spalt freigegeben (Exozytose). Dort dient ACh als

¹ Diese Abbildung wurde unverändert entnommen aus M. Noris & G. Remuzzi; Semin. Nephrol. 2013 Nov; 33(6):479-92, doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.001. Lizenzrechte: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Neurotransmitter für die Signalübertragung von Nervenzelle zu Muskel. Die Membran der (postsynaptischen) Muskelzelle ist durch Einfaltungen in ihrer Fläche stark vergrößert. Dort befinden sich in hoher Dichte nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (AChR), welche als Ionenkanäle fungieren und in ihrem nativen Zustand inaktiv und geschlossen sind (28). Binden AChR das ausgeschüttete ACh, kommt es zur Konformationsänderung der AChR, sodass sich diese Kanäle öffnen und unter anderem Natrium-Ionen (Na^+) und Calcium-Ionen (Ca^{2+}) in die Muskelzelle einströmen. Bei ausreichender Bindung am AChR und entsprechendem initialem Einstrom von Na^+ in die Muskelzelle wird durch die Depolarisierung der Membran ein Endplattenpotenzial (EPP) induziert. Infolgedessen kommt es zur Öffnung der in den Falten der muskulären Membran befindlichen spannungsgesteuerten Natriumkanäle (engl. neuronal voltage-gated sodium channel, VGSC). Durch einen weiteren starken Einstrom von Na^+ bei gleichzeitigem Ausstrom von Kalium-Ionen wird das EPP der Muskelzelle verstärkt. Bei Überschreiten eines bestimmten Schwellenwerts wird durch das EPP ein Aktionspotential in der Muskelzelle ausgelöst und es kommt zur Muskelkontraktion (29-31).

Bei gMG ist die Weiterleitung des Aktionspotentials aus dem ZNS an die Motoneuronen der Muskelzelle durch gebundene Autoantikörper auf der Seite der Postsynapse gestört (siehe Abbildung 2-2). Etwa 80 % der MG-Patienten weisen Autoantikörper gegen AChR auf (4, 10, 32). Diese AChR-Autoantikörper gehören hauptsächlich zu den Subtypen IgG1 und 3 und sind somit komplementaktivierend (33). Die Bindung dieser Antikörper an AChR führt zur Aktivierung des klassischen Komplementwegs mit Bildung des MAC. Der Einstrom von Ca^{2+} durch den MAC führt zu einer lokalen Schädigung der muskulären Membran und zur Freisetzung von AChR-haltigen Membrantrümmern in den synaptischen Spalt (34). Darüber hinaus werden die Einfaltungen der muskulären Membran geschädigt, was die Dichte an Ionenkanälen, insbesondere der VGSC, reduziert (29). Die geschädigte Membran zeigt eine verringerte Reaktion auf ACh. Dies erschwert das Erreichen des Schwellenwerts, den das Endplattenpotenzial erreichen muss, um das Muskelaktionspotenzial auszulösen (35). Gegen AChR gerichtetes IgG kann auch benachbarte AChR vernetzen, was die normalerweise langsame Internalisierung und den lysosomalen Abbau der AChR beschleunigt und zu einem Verlust von AChR führt, selbst wenn kein Komplementangriff vorliegt (36).

Es herrscht eine große Variabilität der Muskelschwäche zwischen Patienten wie auch bei einzelnen Patienten über den Zeitverlauf hinweg. Einige Faktoren, die theoretisch zu dieser Variabilität beitragen können, sind die Diffusionsgeschwindigkeit von AChR-Antikörpern aus dem Serum in den synaptischen Spalt der neuromuskulären Endplatte, die Anzahl der AChR in diesem Raum, die angegriffen werden müssen, bevor ein Defizit in der Übertragung auftritt, und synaptische Kompensationsmechanismen, die in Tiermodellen nachgewiesen werden konnten (33, 37, 38). Was letztere betrifft, so wurde in passiven IgG-Transferexperimenten ein Anstieg der Muskel-AChR-Synthese festgestellt, ebenso wie ein Anstieg der mRNA für AChR-Untereinheiten in Biopsien von MG-Patienten (33) und ein Anstieg an ACh, das bei jedem Nervenimpuls aus dem Nervenende freigesetzt wird (37). Diese adaptiven Reaktionen würden jeweils dazu beitragen, die pathogenen Auswirkungen des Komplementangriffs auf die neuromuskuläre Übertragung zu reduzieren. Der Grad der Expression von Gewebekomplementregulatoren kann ebenfalls das Ausmaß der Schädigung der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuromuskulären Endplatte beeinflussen (34). Dies ist besonders wichtig, da der Komplementangriff sowohl die AChR-haltige Membran schädigt (Verringerung der Empfindlichkeit gegenüber ACh) als auch infolgedessen die Anzahl der spannungsgesteuerten Natriumkanäle (Erhöhung des Schwellenwerts für das Muskelaktionspotenzial) reduziert (35). Es scheint wahrscheinlich, dass jeder dieser modulierenden Faktoren von Person zu Person und von Muskel zu Muskel bei einer Person unterschiedlich ist, was bis zu einem gewissen Grad die für alle Verlaufsformen der gMG charakteristische Schwäche und Ermüdung erklärt.

Es lassen sich drei molekulare Pathomechanismen zusammenfassen: (1.) die Komplementvermittelte Schädigung der motorischen Endplatte, (2.) die funktionelle Rezeptorblockade sowie (3.) die vermehrte Internalisierung und Degradation der Acetylcholinrezeptoren. Durch diese drei Pathomechanismen wird das Erreichen eines überschwelligen Endplattenpotenzials verhindert, das Muskelkontraktionen würde auslösen können und es kommt zur charakteristischen Muskelschwäche der gMG (29).

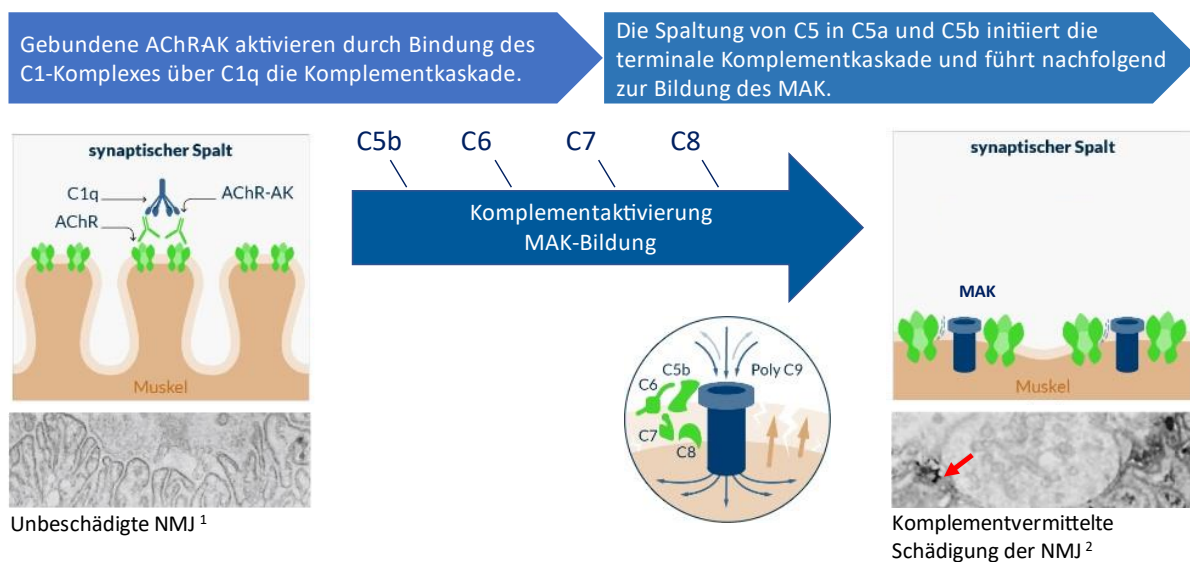


Abbildung 2-2: Unkontrollierte Komplementaktivierung durch IgG1 und IgG3 führt zu postsynaptischen Membranschäden. Die Autoantikörper (AK) gegen den AChR bei Patienten mit gMG reduzieren über drei Mechanismen die Muskelkontraktion: Durch Bindung einiger Autoantikörper an die Bindungsstellen für ACh kann die Signalweiterleitung über AChR verschlechtert oder blockiert werden (linkes Bild); durch die Quervernetzung der AChR kann deren Internalisierung erhöht werden, sodass sie in geringerer Dichte auf der Membran vorhanden sind und die Signalweiterleitung abgeschwächt wird (linkes Bild); die Autoantikörper gegen AChR des Typs IgG1 und IgG3 rekrutieren nach Bindung an den Rezeptor das Komplementprotein C1q und induzieren so über den klassischen Weg die Komplementkaskade (Mitte), welche in der Formierung des Membranangriffskomplexes (MAK) mündet und so zu Schädigungen der Postsynapse führen (rechtes Bild). Quelle: Eigene Darstellung, mit Abbildung aus (1) Engel et al. (1977) (39) und (2) Sahashi et al. (1980) (40).

Wirkmechanismus von Ravulizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den terminalen Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen. Die verhinderte C5-Spaltung wirkt einer Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des MAC mittels C5b entgegen (siehe Abbildung 2-3). Die Komplement-vermittelte Schädigung der postsynaptischen Membran kann somit verhindert werden. Dadurch bleibt die Oberfläche der neuromuskulären Endplatte intakt und insbesondere die Dichte der VGSC bleibt bestehen. Somit kann weiterhin der Schwellenwert des Aktionspotenzials an der neuromuskulären Endplatte erreicht werden, der notwendig ist, um eine Muskelkontraktion auszulösen. Ein wichtiger Faktor in der Ätiologie der gMG kann somit langanhaltend und sicher adressiert werden. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten (41-43). Dies ist von Bedeutung, da die dort entstehenden Produkte, z.B. C3b und C4b, u.a. eine wichtige Rolle für die Opsonisierung von Mikroorganismen spielen (27). Als Opsonisierung bezeichnet man einen Prozess, bei welchem eine Markierung der Zelloberfläche von Pathogenen erfolgt, sodass diese im Folgenden vom Immunsystem eliminiert werden können.

Zudem zeichnet sich Ravulizumab durch einen einzigartigen Mechanismus des Recyclings durch erhöhte pH-abhängige Affinität für den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) aus. Dadurch kann die Halbwertszeit dieses Wirkstoffs gegenüber dem Komplementinhibitor Eculizumab deutlich verlängert werden (43). Eine ausführliche Beschreibung des Recycling-Prozesses ist in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

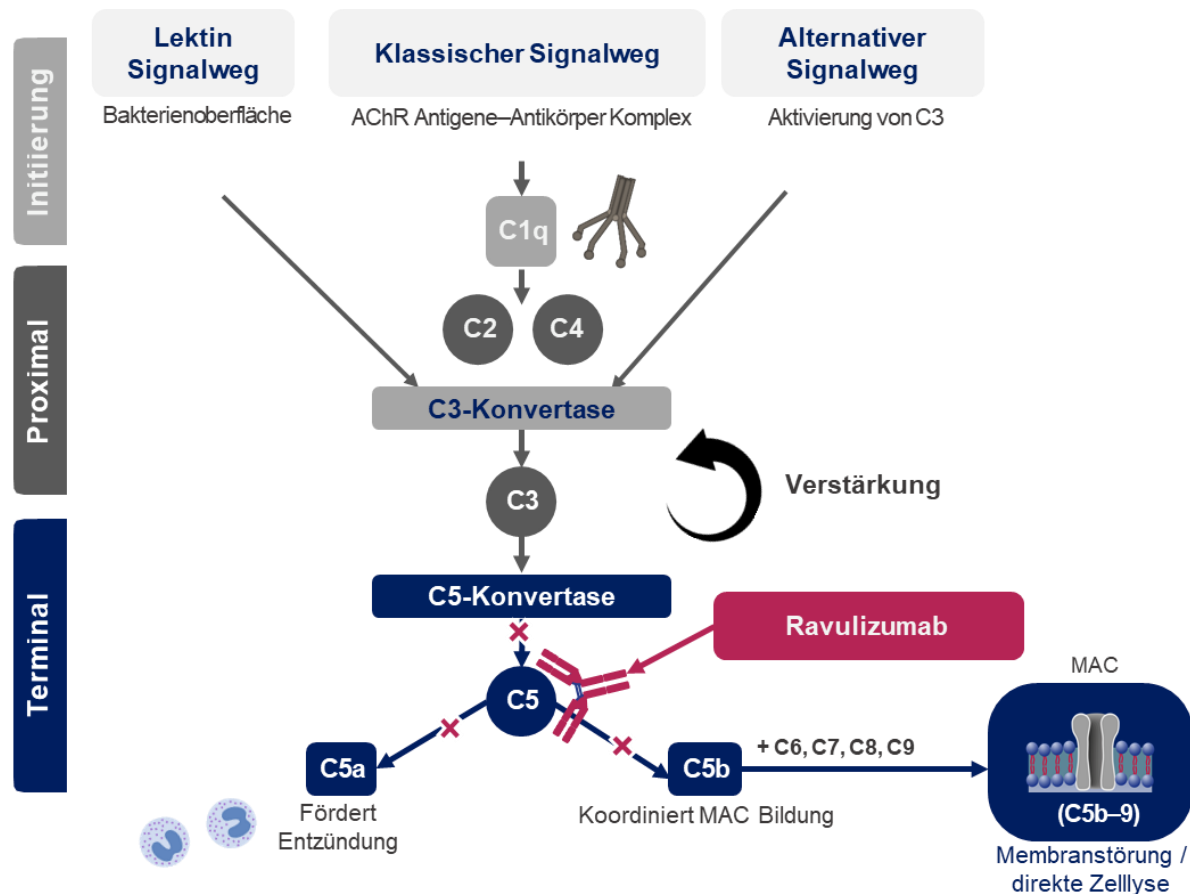


Abbildung 2-3: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung und Spaltung in die Produkte C5a und C5b und hierdurch die Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC). Somit kann die Komplement-vermittelte Zerstörung der neuromuskulären Endplatte verhindert werden. AChR: Acetylcholinrezeptor. Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf Walport (2001) (44) und Risitano et al. (2019) (45).

Prozess der Elimination und des Recyclings von Antikörpern

Die Entfernung von Antikörpern aus der Blutbahn im Rahmen der Elimination basiert überwiegend auf ihrer Aufnahme in die Endothelzellen durch Endozytose. Es wird angenommen, dass Ravulizumab als monoklonaler Antikörper des IgG-Typs auf die gleiche Art und Weise wie andere endogene IgG metabolisiert und ähnlich eliminiert wird. Eine schematische Übersicht über den Prozess der Endozytose, der verminderten Eliminierung und des verbesserten Recyclings von Ravulizumab ist in Abbildung 2-4 dargestellt.

Zunächst werden freie Antikörper oder Antigen-Antikörper-Komplexe in ein angesäuertes, als Endosom bezeichnetes Vesikel in das Zellinnere des Endothels aufgenommen. Im nächsten Schritt erfolgt entweder der Abbau im Lysosom oder aber ein Recycling des Antikörpers oder des gesamten Antigen-Antikörper-Komplexes. Das Recycling wird bedingt durch die Bindung

an den FcRn im Endosom. Sofern der Antikörper eine hohe Affinität für FcRn besitzt, kann er recycelt werden und zurück in den Blutkreislauf gelangen (43, 46, 47). Ravulizumab nutzt verstärkt diesen Recyclingprozess, indem der Antikörper in den Endosomen (im sauren Milieu) eine hohe Affinität zu FcRn aufweist (43, 46, 47).

Ebenso werden Antigen-Antikörper-Komplexe durch einen als (engl.) target mediated drug disposition (TMDD) bezeichneten Prozess verstärkt lysosomal abgebaut (43). Kann der Antigen-Antikörper-Komplex jedoch pH-abhängig im Lysosom dissoziieren, wird der freie Antikörper recycelt, während das freigesetzte Protein lysosomal abgebaut wird. Die pH-Abhängigkeit dieser Dissoziation des Antikörpers vom gebundenen Protein ist somit ausschlaggebend dafür, ob ein als Antigen-Antikörper-Komplex in die Zelle aufgenommener Antikörper recycelt oder lysosomal abgebaut wird. Indem die Bindungseigenschaften von Ravulizumab an C5 pH-abhängig modifiziert wurden, dissoziiert der Antigen-Antikörper-Komplex (hier: C5-Ravulizumab-Komplex) im angesäuerten Endosom. Hierdurch ist ein lysosomaler Abbau von Ravulizumab durch TMDD minimiert. Nur C5 wird abgebaut, während Ravulizumab zurück in den Blutkreislauf gelangt. Recyceltes Ravulizumab bleibt somit verfügbar und kann erneut freies C5 binden (43).

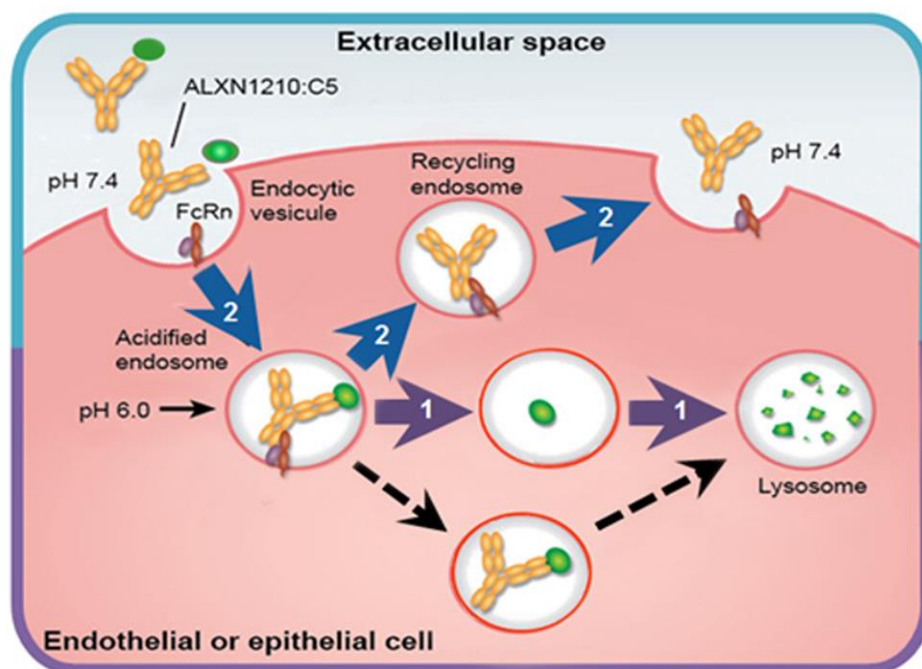


Abbildung 2-4: Verbesserte Recycling-Eigenschaften führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab (ALXN1210). Die optimierte, pH-abhängige Dissoziation vom Antigen C5 (violetter Pfeil, 1) führt zu der verminderten Eliminierung von Ravulizumab durch den TMDD-Prozess (engl. target mediated drug disposition, schwarzer unterbrochener Pfeil) und bedingt zusammen mit der verbesserten Anbindung an FcRn das gesteigerte Recycling von Ravulizumab (blauer Pfeil, 2). Quelle: Eigene Darstellung.

Pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil von Ravulizumab

Ravulizumab wird intravenös als Infusionslösung verabreicht. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körperegewichtabhängig und liegt als Initialdosis zwischen 2400 mg und 3000 mg und als Erhaltungsdosis zwischen 3000 mg und 3600 mg, wie in Tabelle 2-3 dargestellt (1). Die Erhaltungsdosen beginnen dabei zwei Wochen nach der Initialdosis und werden alle acht Wochen verabreicht.

Tabelle 2-3: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1)

Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis^a
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg

a: Die erste Erhaltungsdosis wird zwei Wochen nach der Initialdosis verabreicht. Anschließend folgen Infusionen alle 8 Wochen.

Im Rahmen der durchgeführten randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Phase 3-Studie ALXN1210-MG-306, welche erwachsene gMG-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 26 Wochen untersuchte, wurden neben der Wirksamkeit von Ravulizumab als primärer Endpunkt Daten zur Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) erhoben (48). Diese umfassten die maximale Serumkonzentration von Ravulizumab (C_{max}) und die Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel oder C_{trough}) sowie die Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5. Die Studienpopulation von 175 Patienten wurde in einem Verhältnis von 1:1 in zwei Kohorten randomisiert: Im Behandlungsarm wurden 86 Patienten mit Ravulizumab behandelt, im Kontrollarm erhielten 89 Patienten ein Placebo.

Die PK-Parameter nach der Initialdosis sind in Tabelle 2-4 dargestellt. Nach der Initialdosis innerhalb der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 betrug C_{max} von Ravulizumab bei allen 86 Patienten im Behandlungsarm mit Ravulizumab durchschnittlich 874,1 µg/mL (SD = 184,24), während C_{trough} im Mittel 417,8 µg/mL (SD = 115,51) betrug. Bei den 32 Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg lag die C_{max} von Ravulizumab mit im Mittel 778,8 µg/mL (SD = 160,96) als einziger Wert nur leicht unter dem Gesamtdurchschnitt. Die C_{trough} von Ravulizumab lag bei diesen Patienten bei durchschnittlich 357,8 µg/mL (SD = 68,12). Die niedrigste erfasste C_{trough} von Ravulizumab nach der Initialdosis lag bei 234 µg/mL.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Parameter von Ravulizumab nach der Initialdosis (PAS) (48)

Parameter	Statistik	Alle Patienten	≥ 40 kg bis < 60 kg	≥ 60 kg bis < 100 kg	≥ 100 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	n	86	7	47	32
	Mittelwert (SD)	874,1 (184,24)	1054,3 (163,57)	912,1 (170,39)	778,8 (160,96)
	CV%	21,1	15,5	18,7	20,7
	Median (min; max)	836,0 (399; 1420)	1060,0 (778; 1310)	868,0 (692; 1420)	779,5 (399; 1350)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	n	85	7	46	32
	Mittelwert (SD)	417,8 (115,51)	555,7 (116,45)	438,5 (118,11)	357,8 (68,12)
	CV%	27,6	21,0	26,9	19,0
	Median (min; max)	397,0 (234; 1000)	520,0 (451; 751)	422,0 (305; 1000)	339,0 (234; 570)

C_{\max} : maximale beobachtete Serumkonzentration; C_{trough} : Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls; CV: Koeffizient der Varianz; SD: Standardabweichung.

Tabelle 2-5 zeigt die PK-Parameter nach der letzten Erhaltungsdosis. Demnach betrug C_{\max} von Ravulizumab nach der letzten Erhaltungsdosis innerhalb der initialen Evaluationsperiode bei allen 76 Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab im Mittel 1548,3 $\mu\text{g/mL}$ (SD = 359,43). Dieser letzten Erhaltungsdosis entsprechend zeigte C_{trough} von Ravulizumab für alle Patienten unter Ravulizumab durchschnittlich 586,6 $\mu\text{g/mL}$ (SD = 173,91). Die niedrigste C_{trough} nach Erhalt der letzten Erhaltungsdosis in Woche 26 lag im Mittel bei 471,3 $\mu\text{g/mL}$ (SD = 109,47) für die 27 Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Pharmakokinetische Parameter von Ravulizumab nach der letzten Erhaltungsdosis (PAS) (48)

Parameter	Statistik	Alle Patienten	≥ 40 kg bis < 60 kg	≥ 60 kg bis < 100 kg	≥ 100 kg
C _{max} (µg/mL)	n	76	4	43	29
	Mittelwert (SD)	1548,3 (359,43)	2015,0 (345,40)	1645,3 (337,63)	1340,1 (267,95)
	CV%	23,2	17,1	20,5	20,0
	Median (min; max)	1500,0 (810; 2510)	1900,0 (1750; 2510)	1660,0 (1060; 2410)	1340,0 (810; 1990)
C _{trough} (µg/mL)	n	70	4	39	27
	Mittelwert (SD)	586,6 (173,91)	887,3 (82,72)	635,7 (157,28)	471,3 (109,47)
	CV%	29,6	9,3	24,7	23,2
	Median (min; max)	570,0 (211; 1030)	866,5 (817; 999)	649,0 (241; 1030)	456,0 (211; 635)
C _{max} : maximale beobachtete Serumkonzentration; C _{trough} : Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls; CV: Koeffizient der Varianz; SD: Standardabweichung.					

Somit wurden bei allen Patienten unmittelbar nach Gabe der Initialdosis Serumkonzentrationen von Ravulizumab im Fließgleichgewicht oberhalb der therapeutischen Schwellenkonzentration von 175 µg/mL erreicht und auf Basis von Erhaltungsdosen im achtwöchigen Abstand über die gesamte Behandlungsperiode entsprechend aufrechterhalten (48). Dies wird mit dem in Abbildung 2-5 dargestellten Konzentrations-Zeit Profil von Ravulizumab über Verlauf der 26-wöchigen RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 verdeutlicht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

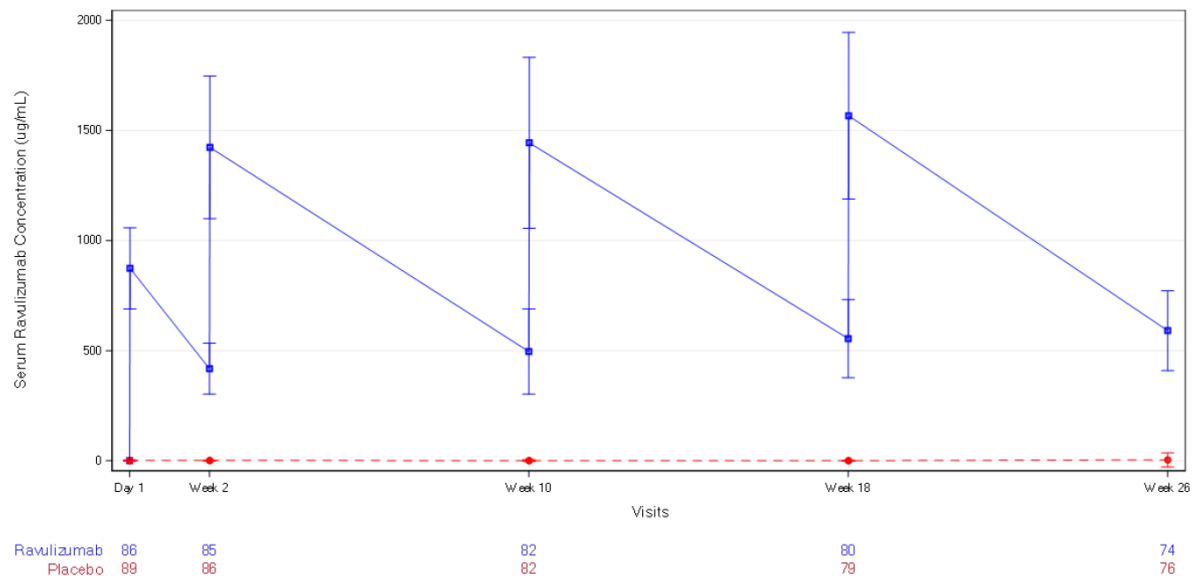


Abbildung 2-5: Konzentrations-Zeit Profil von Ravulizumab bei Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab (blau) und unter der Behandlung mit Placebo (rot) in der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 (49). Aufgetragen ist die mittlere Serumkonzentration von Ravulizumab ($\mu\text{g}/\text{mL}$, lineare Skala) gegen die Zeit (Tag 1, Wochen 2, 10, 18 und 26), jeweils mit der Standardabweichung. Zudem ist die Anzahl der Patienten zu jedem Messzeitpunkt angegeben.

Neben den pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab wurden zudem dessen pharmakodynamischen Eigenschaften für gMG-Patienten untersucht. Dafür wurde vor und nach jeder Infusion von Ravulizumab die Konzentration von freiem Komplementfaktor C5 im Serum gemessen. Die freie C5 Serumkonzentrationen zur Baseline lag deutlich über $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$. Nach Gabe der ersten Infusionslösung mit Ravulizumab wurde eine schnelle, vollständige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende Inhibition von freiem C5 beobachtet. Die Serumkonzentration von freiem C5 lag deutlich unter $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ was eine erfolgreiche Inhibition anzeigt (siehe Abbildung 2-6 und Abbildung 2-7).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

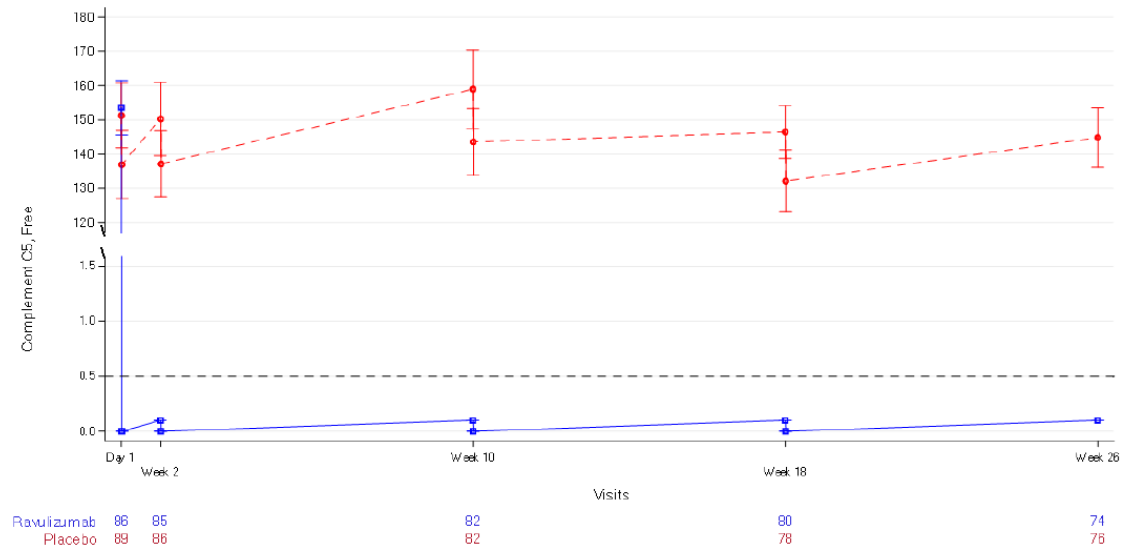


Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 über die Zeit unter der Behandlung mit Ravulizumab (blau) und unter der Behandlung mit Placebo (rot) in der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 (49). Aufgetragen ist die mittlere Serumkonzentration von freiem C5 ($\mu\text{g/mL}$, unterbrochene lineare Skala zeigt die C5-Konzentration von $0,5 \mu\text{g/mL}$ an) gegen die Zeit (Tag 1, Wochen 2, 10, 18 und 26), jeweils mit dem 95 %-Konfidenzintervall. Zudem ist die Anzahl der Patienten zu jedem Messzeitpunkt angegeben. In der Studie wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und vollständige Inhibition von freiem C5 (freies C5 $< 0,5 \mu\text{g/mL}$, unterbrochene Linie) beobachtet, die über die gesamte Behandlungsperiode anhielt.

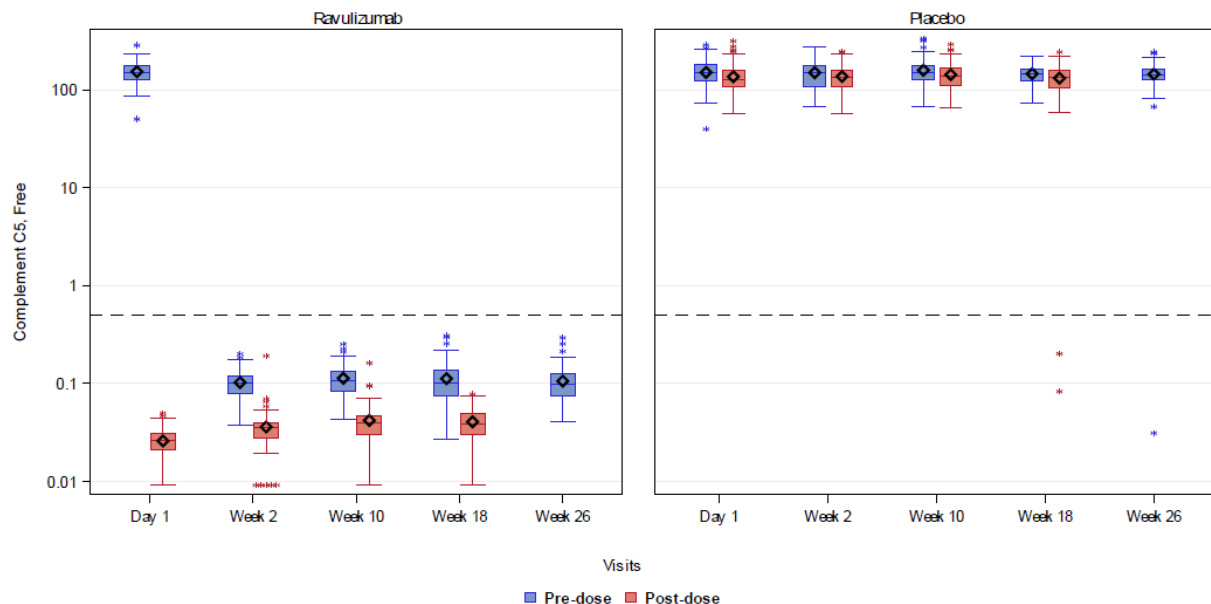


Abbildung 2-7: Der Box-Whisker-Plot zeigt für Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und komplette Inhibition des C5 über den gesamten Verlauf der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 (48). Gezeigt ist die freie Serumkonzentration von C5 ($\mu\text{g/mL}$,

logarithmische Skala) gegen die Zeit (Tag 1, Wochen 2, 10, 18 und 26), jeweils vor (blaue Boxen) und nach (rote Boxen) Verabreichung von Ravulizumab (linke Grafik) bzw. Placebo (rechte Grafik). Die horizontale Linie in der Mitte jeder Box gibt den Median an, eine Raute den Mittelwert, und der obere und untere Rand des Kästchens markieren das 75. bzw. das 25. Perzentil. Die Whisker repräsentieren den 1,5-fachen Interquartilsbereich des unteren bzw. des oberen Quartils. Ausreißer werden durch Sternchen außerhalb der Whisker dargestellt. Die gestrichelten horizontalen Linien zeigen die Serumkonzentration von freiem C5 von 0,5 µg/mL an. Für C5-Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze wurde die Hälfte der unteren Bestimmungsgrenze (0,00915 µg/mL) verwendet.

Neben der PK und PD wurde auch erfasst, ob bei Patienten Antikörper gegen das Studienmedikament (engl. anti-drug antibodies, ADA) nachweisbar waren. So waren sechs Patienten (6,7 %) im Placebo-Arm und acht Patienten (9,3 %) im Ravulizumab-Arm vor Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation zur Baseline positiv für ADA. Im Verlauf der Studie waren jedoch sämtliche Studienteilnehmer negativ für ADA, zudem wurden keine ADA-assoziierten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Vorteile des verlängerten Dosierungsintervalls bei der Therapie mit Ravulizumab

Ravulizumab (Ultomiris®) wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet gMG zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris®) gezielt entwickelt und wirkt als C5 Komplementinhibitor, der unmittelbar am zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess der gMG ansetzt, dem unkontrollierten Angriff und der Schädigung der motorischen Endplatte, ausgelöst durch die Aktivierung des Komplementsystems durch Autoantikörper gegen AChR. Durch spezifische Modifikationen wird Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab in wesentlich höherem Maße recycelt, sodass die Halbwertszeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab deutlich erhöht wird (siehe oben unter „Prozess der Elimination und des Recyclings von Antikörpern“) (43, 50). Infolgedessen weiten sich die benötigten Behandlungsintervalle für Patienten mit gMG von zwei Wochen bei Behandlung mit Eculizumab auf acht Wochen bei der Therapie mit Ravulizumab aus (1, 41). Im Vergleich zu Eculizumab werden in der jährlichen Erhaltungstherapie unter Ravulizumab dadurch bis zu 20 Infusionen weniger verabreicht, was einer Reduktion der Anzahl an notwendigen Infusionen um bis zu 77 % entspricht.

Während die Dosierung von Eculizumab im Anwendungsgebiet gMG nicht an das Körpergewicht angepasst wird, erfolgt mit Ravulizumab für gMG-Patienten eine individuelle körperlsgewichtsabhängig dosierte Komplementinhibition (siehe Tabelle 2-3). Dadurch kann eine potenzielle Unterexposition mit dem Wirkstoff und eine damit einhergehende unvollständige C5-Inhibition vermieden werden.

Fazit

Neben einer sofortigen, vollständigen und anhaltenden Inhibierung des Komplementsystems auf Stufe des Komplementfaktors C5 erhalten die gMG-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab bis zu 20 Infusionen (77 %) weniger als unter der Behandlung mit Eculizumab,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

sodass die Belastung ihrer lebenslangen Therapie deutlich reduziert ist. Seltener Infusionen führen dabei zu einer reduzierten Belastung im (Arbeits-) Alltag der Patienten. Die verlängerten Behandlungsintervalle bedeuten eine gesteigerte Flexibilität und Unabhängigkeit im Alltag von gMG-Patienten und somit ein wesentlich „normaleres“ Leben.

2.1.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ultomiris® wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -positiven Patienten mit gMG.	nein	Zulassung ausstehend	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris®) entnommen (1).

2.1.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, (ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	02.07.2019
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).	26.06.2020
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, (ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	01.09.2021

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris®) entnommen (1).

2.2 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.1 erfolgte sowohl durch eine gezielte Freihandsuche in spezifischen Literaturdatenbanken als auch durch die der EMA-Zulassung vom zugrunde liegenden Dokumenten der Alexion Europe SAS. Der Wirkmechanismus des

Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen aus der Literaturrecherche und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.2 für das Anwendungsgebiet von Ravulizumab in Deutschland wurde der Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris®) (1) entnommen.

2.3 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris®. 2022.
2. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology. 2010;10(1):46.
3. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review. Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-83.
4. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. Journal of Internal Medicine. 2014;277(5):594-604.
5. O'Hare M, Doughty C. Update on Ocular Myasthenia Gravis. Semin Neurol. 2019;39(6):749-60.
6. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Myasthenia Gravis. Ann Neurol. 2011;69(2):418-22.
7. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol. 2012;259(3):427-35.
8. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(5):427-38.
9. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology. 2010;17(7):893-902.
10. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nature Reviews Neurology. 2016;12(5):259-68.
11. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. F1000 Faculty Rev. 2016;5.
12. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(6):1597.
13. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018;36(2):311-37.
14. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF2017.
15. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. Yale Journal of Biology and Medicine. 2013;86(2):255-60.

16. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2014;15(4):167-78.
17. Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2018;58(1):99-105.
18. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2018;11:1756285617749134.
19. Schroeter M, Berger B, Blaes F, Hagenacker T, Jander S, Kaiser J, et al. A Sum Score to Define Therapy-Refractory Myasthenia Gravis: A German Consensus. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2021;13:1179573521989151.
20. Ghebrehiwet B. The complement system: an evolution in progress. *F1000 Faculty Rev*. 2016;5:2840.
21. Morgan BP, Chamberlain-Banou J, Neal JW, Song W, Mizuno M, Harris CL. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006;146(2):294-302.
22. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
23. Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE. Changes in Serum Complement Activity in Patients with Myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1960;105:177-84.
24. Casali P, Borzini P, Zanussi C. immune complexes in myasthenia gravis. *The Lancet*. 1976;2(7981):378.
25. Dalakas MC. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA*. 2004;291(19):2367-75.
26. Sahashi K, Engel AG, Linstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the end-plate in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1978;37(2):212-23.
27. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):479-92.
28. Changeux JP. Structural Identification of the Nicotinic Receptor Ion Channel. *Trends in Neurosciences*. 2018;41(2):67-70.
29. Howard J. F. J. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1412(1):113-28.
30. Ruff RL, Lisak RP. Nature and Action of Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):275-91.
31. Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2235.
32. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle & Nerve*. 2016;54(3):413-21.
33. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(10):797-804.
34. Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(9):904-11.
35. Ruff RL, Lennon VA. How Myasthenia Gravis Alters the Safety Factor for Neuromuscular Transmission. *J Neuroimmunol*. 2008;201:13-20.
36. Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos SJ. Direct Proof of the In Vivo Pathogenic Role of the AChR Autoantibodies from Myasthenia Gravis Patients. *PLoS One*. 2014;9(9):e108327.

37. Plomp JJ, van Kempen GTH, de Baets M, Graus YMF, Kuks JBM, Molenaar PC. Acetylcholine release in myasthenia gravis: regulation at single end-plate level. *Ann Neurol.* 1995;37(5):627-36.
38. Plomp JJ, Morsch M, Phillips WD, Verschuuren JJGM. Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Exp Neurol.* 2015;270:41-54.
39. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune Complexes (IgG and C3) at the Motor End-Plate in Myasthenia Gravis: Ultrastructural and Light Microscopic Localization and Electrophysiologic Correlations. *Mayo Clinic Proceedings.* 1977;52(5):267-80.
40. Sahashi K, Engel AG, Lambert EH, Howard FM, Jr. Ultrastructural Localization of the Terminal and Lytic Ninth Complement Component (C9) at the Motor End-plate in Myasthenia Gravis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 1980;39(2):160-72.
41. European Medicines Agency. Soliris, Eculizumab: EPAR Product Information. Stand: 09.09.2021.
42. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):2330-.
43. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195909.
44. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058-66.
45. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Frontiers in Immunology.* 2019;10(1157):1-24.
46. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-88.
47. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548-58.
48. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306: Clinical Study Report (PRIMARY ANALYSIS). 2021.
49. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306: Tables, Figures and Graphs Referred to but not Included in the Text. 2021.
50. Alexion Pharmaceuticals Inc. Population PK and PK/PD Analyses to Support Dosing of Ravulizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis (ALXN1210-MG-306). Final Report . Alexion Report #PMX-0004.00. 2021.