

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Ravulizumab

Vom 20. April 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	38

5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG	59
5.3	Stellungnahme der Argenx Germany GmbH	66
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Magnus, Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	77
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. Sieb, Chefarzt der Neurologischen Klinik und der Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation, HELIOS Hanseklinikum Stralsund	86
5.6	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH	97
5.7	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH	102
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	110
5.9	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.	115
5.10	Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. Ruck, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Stellv. Direktor, Klinik für Neurologie, HHU Düsseldorf sowie Univ.-Prof. Dr. Meisel, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Direktor, Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité	121
5.11	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	130
D.	Anlagen	138
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	138
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	156

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 21.09.2022 hat Ravulizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Oktober 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ravulizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper(AK)-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Ravulizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ravulizumab (Ultomiris) gemäß Fachinformation

Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.04.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung:

Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Ravulizumab sind im Anwendungsgebiet generalisierte Myasthenia Gravis die Wirkstoffe Efgartigimod alfa, Azathioprin, Pyridostigminbromid, Neostigminmethylsulfat, Distigminbromid, sowie die Glukokortikoide Prednisolon und Prednison zugelassen. Der Antikörper Eculizumab ist für die refraktäre generalisierte Myasthenia gravis bei AChR-AK-positiven Patientinnen und Patienten zugelassen.

zu 2. Zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Thymektomie in Betracht.

zu 3. Für das Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Efgartigimod alfa vom 16.02.2023 vor.

Außerdem liegen Beschlüsse zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A) von Mycophenolat Mofetil für die „Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit“ und von intravenösen Immunglobulinen bei „myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen“ vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Insgesamt ist die identifizierte Evidenz im Anwendungsgebiet stark limitiert. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst fünf systematische Reviews und eine ergänzend dargestellte Leitlinie „International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update“. Darüber hinaus wurde kürzlich die vollständig überarbeitete deutsche S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“² veröffentlicht, zu der auch klinische Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wesentlich Bezug genommen haben.

Empfehlungen der genannten Leitlinien beinhalten für Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus), Thymektomie, Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab), einen Inhibitor des neonatalen Fc-Rezeptors (Efgartigimod alfa) und CD-20 Antikörper (Rituximab). Darüber hinaus können intravenöse Immunglobuline sowie Plasmapherese/Immunabsorption bei Versagen der vorher genannten Optionen zum Einsatz kommen.

Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat, Tacrolimus, Rituximab und intravenöse Immunglobuline sind nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Nach Anlage VI der AM-RL sind jedoch Mycophenolat Mofetil bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit, sowie intravenöse Immunglobulinen bei myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen erstattungsfähig.

Entsprechend der aktualisierten Version der S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen nun insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Die entsprechende Einteilung in mild/moderate versus (hoch-)aktive generalisierte Myasthenia gravis sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Die therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis wird unter der (hoch-)aktiven Erkrankung subsummiert und wird somit bei den Behandlungsempfehlungen der S2k-Leitlinie nicht separat adressiert.

Unter einer „Standardbehandlung“ wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesteraseinhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut S2k-Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere infrage. Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis wird bei einer aktiven oder hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden (neben dem zu

² Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 17.02.2023)

bewertenden Wirkstoff Ravulizumab) Efgartigimod alfa, Eculizumab und Rituximab genannt.

Rituximab ist, wie bereits beschrieben, nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt auch nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Kliniker keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation.

Für Efgartigimod alfa wurde mit dem Beschluss vom 16. Februar 2023 ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage.

Intravenöse Immunglobuline sowie eine Plasmapherese oder Immunabsorption werden erst bei Versagen der genannten Therapieoptionen bzw. als Therapie einer myasthenen Krise empfohlen und bilden somit eine andere Therapiesituation als das Anwendungsgebiet von Ravulizumab ab.

Auch wenn die akute Behandlung myasthener Krisen und/oder Exacerbationen nicht konkret vom Anwendungsgebiet umfasst sind, ist im Rahmen einer Studie sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird.

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der AChR-AK-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten für die eine Behandlung mit Ravulizumab angezeigt ist, entweder eine Thymektomie nicht infrage kommt oder diese bereits erhalten haben.

In der Gesamtschau werden Efgartigimod alfa oder Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Patientenpopulation wird vor allem den Stellungnahmen klinischer Experten sowie der zwischenzeitlich veröffentlichten S2k-Leitlinie Rechnung getragen. Demnach kommt für Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie infrage kommen, eine alleinige Standardtherapie nicht mehr in Betracht. Die ehemals bestimmte Patientenpopulation a) wird nach der aktuellen Evidenzlage nicht mehr als Zielpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes betrachtet, da der Einsatz von

Ravulizumab nur für solche Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis infrage kommt, die nicht mehr ausreichend mit einer Standardtherapie therapiert werden können. Eine Zusatztherapie wird bei Patientinnen und Patienten mit aktiver und hochaktiver generalisierter Myasthenia gravis eingesetzt. Die therapierefraktären Patientinnen und Patienten werden diesem Patientenkollektiv zugeordnet und stellen nach aktuellen Empfehlungen keine separate Patientengruppe mehr dar.

Demnach stellt die Zielpopulation des Anwendungsgebietes Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, dar.

Zwischenzeitlich wurde zudem der Wirkstoff Efgartigimod alfa im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde zum einen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, zum anderen wird der Einsatz in der klinischen Versorgung bereits empfohlen.

Insgesamt ist es daher sachgerecht, zum jetzigen Zeitpunkt die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ravulizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab die Ergebnisse der Phase 3-Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306), sowie einen indirekten Vergleich basierend auf dieser Studie und der REGAIN Studie (ECU-MG-301) zu Eculizumab vorgelegt.

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit Placebo - jeweils gegebenenfalls in Kombination mit einer Standardbehandlung – über 26 Wochen verglichen wurde. Die anschließende offene einarmige Extensionsphase über bis zu 2 Jahre ist aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Eingeschlossen wurden 175 Erwachsene mit einer generalisierten Myasthenia gravis der Klassen II, III oder IVa/b gemäß der Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) und positivem AChR-Antikörper Status zum Zeitpunkt des Screenings. Bei Studienbeginn mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer krankheitsspezifische Symptome aufweisen (*Myasthenia gravis - activities of daily living* (MG-ADL)-Gesamt-Score $\geq$ 6 Punkte)

Die Behandlung mit Ravulizumab im Interventionsarm entsprach bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie war gemäß Studienplanung jedoch nicht

vorgeschrieben. Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit einer Standardtherapie aus Cholinesterase-Inhibitoren, nichtsteroidalen Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Eine Behandlung mit Rituximab, Eculizumab (oder anderen Komplement-Inhibitoren) sowie eine chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder eine chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen waren nicht erlaubt. Die Gabe einer Notfalltherapie war jedoch im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes möglich.

Als Endpunkte wurden unter anderen die krankheitsspezifische Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die Nebenwirkungen erfasst.

Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zur Behandlung mit Eculizumab im Vergleich zu Placebo – jeweils gegebenenfalls zusätzlich zu einer Standardbehandlung – über 26 Wochen.

In die Studie wurden 126 Erwachsene mit refraktärer AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Eine refraktäre Erkrankung war wie folgt definiert: I) fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva“ oder II) ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war innerhalb der letzten 12 Monate erforderlich.

Wie bei der Studie CHAMPION mussten Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine stabile Standardtherapie erhielten, diese in der Studie stabil fortführen.

Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Indirekter Vergleich

Zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis einen indirekten Vergleich der Studien CHAMPION und REGAIN über den Brückenkomparator Placebo unter Verwendung von *Inverse propensity weighting (IPW)* auf Basis patientenindividueller Daten vor.

Analysen zu Endpunkten wurden ausschließlich in der Kategorie Morbidität durchgeführt. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden nur deskriptiv für beide Studien gegenübergestellt. Eine differenzierte Abwägung von Vor- bzw. Nachteilen von Ravulizumab

im Vergleich zu Eculizumab ist somit auf Basis der vorgelegten Daten grundsätzlich nicht möglich.

Insgesamt wird jedoch der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs ausgegangen werden kann. Bei der Studie REGAIN umfasste die Studienpopulation ausschließlich Personen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. In der Studie CHAMPION hingegen gab es keine Einschränkung hinsichtlich der Refraktärität der Erkrankung und der pharmazeutische Unternehmer leitete selbst im Dossier ab, dass die Studienpopulation der Studie CHAMPION in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten (38 %) mit nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis umfasst. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Daten für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten der CHAMPION Studie entsprechend der Definition in der Studie REGAIN nachgereicht.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ravulizumab zur Behandlung AChR-AK-positiver Erwachsener mit generalisierter Myasthenia gravis als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung wurden die Ergebnisse der Phase 3-Studie CHAMPION, sowie ein indirekter Vergleich basierend auf dieser Studie und der Studie REGAIN zu Eculizumab vorgelegt.

In der Studie CHAMPION wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab gegenüber Placebo – jeweils ggf. zusätzlich zur Standardtherapie – verglichen. Es liegen somit keine direkt vergleichenden Daten für Ravulizumab gegenüber der im vorliegenden Verfahren angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus ist der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte indirekte Vergleich mittels IPW über den Brückenkomparator Placebo zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten nicht geeignet, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen werden kann.

Für Erwachsene mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ravulizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber einer Therapie mit Efgartigimod

alfa oder Eculizumab für Erwachsene mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, treffen zu können. Darüber hinaus können überarbeitete Angaben zu den Patientenzahlen vorgelegt werden.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Ravulizumab mit einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ravulizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ravulizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ravulizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Ravulizumab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase 3-Studie CHAMPION, sowie ein indirekter Vergleich basierend auf dieser Studie und der Studie REGAIN zu Eculizumab vor.

In der Studie CHAMPION wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab gegenüber Placebo – jeweils gegebenenfalls zusätzlich zur Standardtherapie – verglichen. Es liegen somit keine direkt vergleichenden Daten für Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus ist der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte indirekte Vergleich mittels IPW über den Brückenkomparator Placebo zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten nicht geeignet, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen werden kann.

Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Der Beschluss ist bis zum 01. November 2023 befristet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen für die Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiven generalisierten Myasthenia gravis als Annäherung an die Zielpopulation des Anwendungsgebietes zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere da unklar ist, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere von der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Operationalisierung umfasst sind.

Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung erhalten haben und keine der Operationalisierung entsprechenden Symptomatik aufwiesen, nicht bei der Berechnung berücksichtigt.

In einem kürzlich vorangegangenen Verfahren zu dem Wirkstoff Efgartigimod alfa wurde dem Beschluss vom 16. Februar 2023 eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis in der GKV zugrunde gelegt (ca. 14 000 – 16 800). Diese Abweichungen sind auf die Anpassung der Patientenpopulation im vorliegenden Verfahren unter Berücksichtigung der aktualisierten S2k-Leitlinie sowie der Stellungnahmen klinischer Experten zurückzuführen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab muss durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erfolgen. Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Ravulizumab erhöhten Risikos einer Meningokokken-Infektion.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Obgleich der Wirkstoff Eculizumab nicht – wie Ravulizumab und Efgartigimod alfa – explizit für eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung zugelassen ist, wird in Bezug auf die Ausführungen des Assessment Report der europäischen Zulassungsbehörde (EMA/CHMP/400124/2019) davon ausgegangen, dass Eculizumab grundsätzlich als Add on Therapie zur Standardbehandlung eingesetzt werden soll. Dies wird auch durch entsprechende Aussagen in der S2k-Leitlinie gestützt.

Somit fallen die Kosten für eine Standardbehandlung sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Ein Behandlungszyklus von Efgartigimod alfa dauert 4 Wochen. Weitere Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung und frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion durchgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab	Kontinuierlich 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Efgartigimod alfa	1 x alle 7 Tage pro 4 Wochenzyklus	1 – 7,4	4	4 - 29,6

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	3 300 mg	3 300 mg	3 x 1 100 mg	6,5	19,5 x 1 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 -121,6 x 300 mg
Efgartigimod alfa	10 mg / kg KG	770 mg	2 x 400 mg	4 – 29,6	8 – 59,2 x 400 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab 1 100 mg	1 IFK	19 281,15 €	2,00 €	786,11 €	18 493,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5.877,85 €	2,00 €	574,44 €	5.301,41 €
Efgartigimod alfa	1 IFK	9 522,39 €	2,00 €	926,63 €	8 593,76 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ravulizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 19. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Oktober 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ravulizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. März 2023 statt.

Am 12. April 2023 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 12. April 2023 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 30. Januar 2023. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. April 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	05. Oktober 2022	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Positive Opinion
AG § 35a	1. März 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung.
AG § 35a	15.03.2023 05.04.2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Vom 20. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 01.06.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 18. März 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ravulizumab

Beschluss vom: 20. April 2023

In Kraft getreten am: 20. April 2023

BAnz AT 14.06.2023 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2022):

Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. April 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung:

- Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-115) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

ca. 800 – 1 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab muss durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Ravulizumab erhöhten Risikos einer Meningokokken-Infektion.

4. Therapiekosten

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	360 614,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	483 488,59 € - 644 651,46 €
Efgartigimod alfa	68 750,08 € - 508 750,59 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	6,5	1	650 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	22,8 - 30,4	1	2280 € – 3040 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ravulizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Ravulizumab zur Behandlung Erwachsener mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. April 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2023 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ravulizumab
(neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Vom 20. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 01.06.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 18. März 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ravulizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2022):

Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. April 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung:

– Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-115), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Erläuterungen:		
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied		
∅: Es liegen keine Daten vor.		
n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

ca. 800 bis 1 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab muss durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Ravulizumab erhöhten Risikos einer Meningokokken-Infektion.

4. Therapiekosten

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	360 614,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	483 488,59 € – 644 651,46 €
Efgartigimod alfa	68 750,08 € – 508 750,59 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	6,5	1	650 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	22,8 – 30,4	1	2 280 € – 3 040 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ravulizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Ravulizumab zur Behandlung Erwachsener mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis eingesetzt werden können:



Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. April 2023 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2023 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Oktober 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Ravulizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ravulizumab
- **Handelsname:** Ultomiris
- **Therapeutisches Gebiet:** Myasthenia gravis (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-11-01-D-878)

Modul 1

(PDF 410,47 kB)

Modul 2

(PDF 927,93 kB)

Modul 3A

(PDF 1,61 MB)

Modul 4A

(PDF 8,76 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,51 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris):

Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/899/>

01.02.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper-Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor (Anti-AChR)-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die noch für eine Standardtherapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweis:

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus.

b) Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor (Anti-AChR)-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie:

- Eculizumab

Stand der Information: März 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 782,74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.03.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 27.02.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ravulizumab - 2022-11-01-D-878*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.03.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 27.02.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. März 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ravulizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	22.02.2023
Roche Pharma AG	13.02.2023
Argenx Germany GmbH	15.02.2023
Prof. Dr. Magnus, Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	20.02.2023
Prof. Dr. Sieb, Chefarzt der Neurologischen Klinik und der Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation HELIOS Hanseklinikum Stralsund	20.02.2023
Merck Healthcare Germany GmbH	21.02.2023
UCB Pharma GmbH	22.02.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.02.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.02.2023
Univ.-Prof. Dr. Ruck, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Stellv. Direktor, Klinik für Neurologie, HHU Düsseldorf Univ.-Prof. Dr. Meisel, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Direktor, Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité	22.02.2023
Janssen-Cilag GmbH	22.02.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frau Emmermann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Hoernes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Salmen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Brand	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Herr Marcelli	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Argenx Germany GmbH						
Herr Dr. Derwand	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Herr Wolff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Sieb, Neurologische Klinik und der Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation, HELIOS Hanseklinikum Stralsund						
Herr Prof. Dr. Sieb	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Frau Dr. Posevitz-Fejfar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Giesl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
UCB Pharma GmbH						
Frau Bleilevens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schneider	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Veit	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Univ.-Prof. Dr. Ruck, Klinik für Neurologie, HHU Düsseldorf, Univ.-Prof. Dr. Meisel, Klinik für Neurologie, Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité						
Herr Prof. Dr. Meisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Ruck	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Frau Cebulla	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Frosien	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22. Februar 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Myasthenia gravis (MG) handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, welche zu schwerer und über den Tages-, wie auch den Krankheitsverlauf fluktuierender Muskelschwäche führt (1, 2). Die Patientinnen und Patienten leiden an alltagsrelevanten Muskelschwächen, welche ihr Leben maßgeblich einschränken (3). Das Therapieziel ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität, bei Vermeidung von Fluktuationen, Exazerbationen und myasthenen Krisen (4). Als weiteres Ziel gilt die Dosisreduktion der zumeist initial verwendeten Glukokortikoide, die insbesondere bei Langzeittherapie mit starken Nebenwirkungen assoziiert sind (4). Besonders vor dem Hintergrund der monate- bis jahrelangen Wirklatenz von nicht-steroidalen Immunsuppressiva ist außerdem ein rascher Wirkeintritt wünschenswert. Mit Ravulizumab, zugelassen als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierte MG (gMG), steht diesen Patientinnen und Patienten eine effektive und langanhaltende Komplementinhibition zur gezielten und verlässlich planbaren Therapie ihrer Erkrankung zur Verfügung (5, 6). Der klinisch relevante Wirkeintritt von Ravulizumab zeigte sich in der randomisierten, verblindeten und kontrollierten Zulassungsstudie CHAMPION (ALXN1210-MG-306) bereits schnell nach einer Woche anhand statistisch signifikanter Verbesserungen in den patientenrelevanten Endpunkten MG-ADL und QMG für die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation (FAS) (siehe Modul	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4A Ravulizumab im Anwendungsgebiet gMG (7)). Dieser Effekt hielt sich über den Studienverlauf stabil, sodass unter Ravulizumab im Mittel keine Fluktuation der Muskelschwäche zu beobachten war. Dadurch wird der Effekt der Therapie mit Ravulizumab insbesondere im patientenberichteten MG-ADL, in dem schon eine Verbesserung um einen Punkt spürbare Auswirkungen auf den Alltag von Patientinnen und Patienten haben kann, eindrucksvoll demonstriert. Neben diesen in der 26-wöchigen RCT-Phase beobachteten Effekten wurde in der offenen Extensionsphase gezeigt, dass die Dosis der Glukokortikoide unter Ravulizumab reduziert werden konnte (5). Zusatzanalysen, die mit dieser Stellungnahme eingereicht werden, zeigen darüber hinaus den stabilen und klinisch relevanten Therapieeffekt von Ravulizumab (8). In seiner Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 30. Januar 2023 bewertet das IQWiG den Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) auf Basis von zwei Teilpopulationen (9). Aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH (nachfolgend Alexion) ist eine erneute Nutzenbewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab durch das IQWiG aus folgenden Gründen gerechtfertigt. Die Zielpopulation von Ravulizumab ist entsprechend dem aktuellen Versorgungsstandard nicht in getrennten Teilpopulationen zu betrachten und die zuvor bestimmte zVT entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Darüber hinaus erlaubt das Studiendesign der CHAMPION-Studie eine Beurteilung des Therapieeffekts von Ravulizumab gegenüber dem adäquat umgesetzten Kontrollarm für das gesamte Anwendungsgebiet.	Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber einer Therapie mit Efgartigimod alfa oder Eculizumab für Erwachsene mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, treffen zu können.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In den folgenden Abschnitten I bis III wird dies näher erläutert. I. Therapieentscheidung gemäß der Krankheitsaktivität entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie Am 1. Februar 2023 wurde die vollständig überarbeitete S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome veröffentlicht (4). In dieser wurden sowohl die Systematik der MG als auch die damit verbundenen Therapieempfehlungen für die deutsche Versorgungsrealität grundlegend verändert, um den Patientinnen und Patienten und das Erreichen der bestmöglichen Krankheitskontrolle in den Fokus zu rücken. Für die Therapieentscheidung wird die Beurteilung der Krankheitsaktivität ausschlaggebend. Dabei wird zwischen milder/moderater und (hoch-)aktiver (inklusive der „therapierefraktären“) gMG differenziert. Für Patientinnen und Patienten mit milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere werden nur als Basistherapie Glukokortikoide und/oder Azathioprin (1. Wahl) bzw. Medikamente im Off-Label-Use (2. Wahl) als verlaufsmodifizierende Therapie empfohlen. Im Gegensatz dazu soll ausschließlich bei Patientinnen und Patienten	Darüber hinaus können überarbeitete Angaben zu den Patientenzahlen vorgelegt werden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Ravulizumab mit einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet. Entsprechend der aktualisierten Version der S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen nun insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Die entsprechende Einteilung in mild/moderate versus (hoch-)aktive generalisierte Myasthenia gravis sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit (hoch-)aktiver gMG und positivem AChR-Antikörper-Status eine verlaufsmodifizierende Therapie mit einem der folgenden spezifisch zugelassenen Medikamente als erste Wahl erfolgen (4): - Ravulizumab oder Eculizumab als Komplementinhibitoren oder - Efgartigimod alfa als FcRn-Modulator Ravulizumab, Eculizumab und Efgartigimod sollen dabei als Zusatztherapie zu einer verlaufsmodifizierenden Basistherapie für milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere angewendet werden. Die entsprechenden Therapieempfehlungen für AChR-positive Patienten sind in der folgenden Abbildung dargestellt (verändert nach Wiendl et al., 2022 (4)):	der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Die therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis wird unter der (hoch-)aktiven Erkrankung subsummiert und wird somit bei den Behandlungsempfehlungen der S2k-Leitlinie nicht separat adressiert. Unter einer „Standardbehandlung“ wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesteraseinhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut S2k-Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere infrage. Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis wird bei einer aktiven oder hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden (neben dem zu bewertenden Wirkstoff Ravulizumab) Efgartigimod alfa, Eculizumab und Rituximab genannt. Rituximab ist nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt auch nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Kliniker keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation. Für Efgartigimod alfa wurde mit dem Beschluss vom 16. Februar 2023 ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
AChR-Ak positiv <table><tr><td></td><td>1. Wahl</td><td>2. Wahl</td></tr><tr><td>Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere</td><td> • Glukokortikoide^a und/oder • Azathioprin • Thymektomie^b </td><td> • Glukokortikoide^a und/oder • Mycophenolat-Mofetil^c • Ciclosporin A • Methotrexat • Tacrolimus </td></tr><tr><td rowspan="2">Hohe Krankheitsaktivität/-schwere[#] (inkl. therapierefraktär)</td><td colspan="2">+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere</td></tr><tr><td> • Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^d, Ravulizumab^d) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) • CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) • Thymektomie^b </td><td> • IVIG^f • Plasmapherese/ Immunadsorption • AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^h </td></tr></table> Neben den drei genannten Medikamenten kann zur Behandlung der (hoch-)aktiven gMG gemäß der aktuellen Leitlinie eine Therapie mit Rituximab erwogen werden. Jedoch ist Rituximab nicht zur Behandlung von gMG zugelassen und die Wirksamkeit und Sicherheit nicht hinreichend durch Evidenz belegt (4, 10, 11).					1. Wahl	2. Wahl	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	• Glukokortikoide^a und/oder • Azathioprin • Thymektomie^b	• Glukokortikoide^a und/oder • Mycophenolat-Mofetil^c • Ciclosporin A • Methotrexat • Tacrolimus	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere [#] (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere		• Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^d, Ravulizumab^d) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) • CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) • Thymektomie^b	• IVIG^f • Plasmapherese/ Immunadsorption • AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^h	
	1. Wahl	2. Wahl													
Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	• Glukokortikoide^a und/oder • Azathioprin • Thymektomie^b	• Glukokortikoide^a und/oder • Mycophenolat-Mofetil^c • Ciclosporin A • Methotrexat • Tacrolimus													
Hohe Krankheitsaktivität/-schwere [#] (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere														
	• Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^d, Ravulizumab^d) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) • CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) • Thymektomie^b	• IVIG^f • Plasmapherese/ Immunadsorption • AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^h													

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II. Definition einer umfassenden Zielpopulation für das Anwendungsgebiet gMG von Ravulizumab In seiner Nutzenbewertung vom 30. Januar 2023 bewertet das IQWiG den Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis von zwei Teilpopulationen (9): Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver a) gMG, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt b) refraktärer gMG Vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorliegenden S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms aus dem Jahr 2017, welche nur bis zum 31. August 2019 gültig war, ist dieses Vorgehen nachvollziehbar (12). Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie wird die therapierefraktäre gMG jedoch nicht isoliert betrachtet, sondern zusammen mit der (hoch-)aktiven Krankheitsaktivität/-schwere berücksichtigt und bezüglich Therapieempfehlungen mit dieser gleichgesetzt (4). Wie oben erläutert wird Ravulizumab laut der aktuellen S2k-Leitlinie nicht für alle im Anwendungsgebiet eingeschlossenen Patientinnen und Patienten empfohlen, sondern nur für eine begrenzte Patientenkohorte mit (hoch-)aktiver Krankheitsaktivität/-schwere gMG (siehe Abbildung in Abschnitt I; (4)). Diese Patientinnen und Patienten bilden aus Sicht von Alexion die Zielpopulation für Ravulizumab im deutschen Versorgungskontext.	Die Zielpopulation des Anwendungsgebietes stellen <u>Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen</u>, dar. Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Patientenpopulation wird vor allem den Stellungnahmen klinischer Experten sowie der zwischenzeitlich veröffentlichten S2k-Leitlinie Rechnung getragen. Demnach kommt für Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie infrage kommen, eine alleinige Standardtherapie nicht mehr in Betracht. Die ehemals bestimmte Patientenpopulation a) wird nach der aktuellen Evidenzlage nicht mehr als Zielpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes betrachtet, da der Einsatz von Ravulizumab nur für solche Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis infrage kommt, die nicht mehr ausreichend mit einer Standardtherapie therapiert werden können. Eine Zusatztherapie wird bei Patientinnen und Patienten mit aktiver und hochaktiver generalisierter Myasthenia gravis eingesetzt. Die therapierefraktären Patientinnen und Patienten werden diesem Patientenkollektiv zugeordnet und stellen nach aktuellen Empfehlungen keine separate Patientengruppe mehr dar.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daraus folgt aus Sicht von Alexion eine gemeinsame Betrachtung der Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dieser Auffassung war auch der G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa (13), welches ein zu Ravulizumab deckungsgleiches Anwendungsgebiet aufweist (5, 14). III. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nach Kapitel 5, § 6, Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA sind insbesondere folgende Kriterien bei der Bestimmung der zVT zu berücksichtigen (gekürzter Auszug) (15): 1. Das Arzneimittel muss grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören Von den laut aktueller Leitlinie empfohlenen Medikamenten zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit (hoch-)aktiver gMG (siehe Abschnitt I) sind neben Ravulizumab nur Eculizumab und Efgartigimod zugelassen (5, 14, 16). Eculizumab hat sich seit der	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung: Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa <i>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Patientenpopulation wird vor allem den Stellungnahmen klinischer Experten sowie der zwischenzeitlich veröffentlichten S2k-Leitlinie Rechnung getragen. Demnach kommt für Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie infrage kommen, eine alleinige Standardtherapie nicht mehr in Betracht. Die ehemals bestimmte Patientenpopulation a) wird nach der aktuellen Evidenzlage nicht mehr als Zielpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes betrachtet, da der Einsatz von Ravulizumab nur für solche Patientinnen und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassung als potente Therapieoption zur effektiven Erkrankungskontrolle etabliert und auch Efgartigimod soll laut Leitlinie auf gleicher Ebene mit Ravulizumab und Eculizumab eingesetzt werden (4). Damit erfüllen nur Efgartigimod und Eculizumab die Kriterien 1 und 3 zur Bestimmung der zVT für Ravulizumab. Der G-BA hat für Efgartigimod als Zusatztherapie zur Standardtherapie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Behandlung von Erwachsenen mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper positiv sind, bestimmt (13). Folgerichtig erfüllt Efgartigimod zusätzlich zu Kriterium 1 und 3 auch Kriterium 4 zur Bestimmung der zVT gemäß der Verfahrensordnung des G-BA. Daher schlägt Alexion auf Basis des Zulassungsstatus, der Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie und der Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod durch den G-BA als zVT für Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Eculizumab oder Efgartigimod vor. - Mit dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, in dem über den Brückenkomparator Placebo der Therapieeffekt von Ravulizumab mit jenem von Eculizumab verglichen wurde, liefert Alexion in Modul 4A des Nutzendossiers somit adäquate und valide Daten (7). Demzufolge weist Ravulizumab anhand patientenrelevanter Endpunkte eine mit Eculizumab vergleichbar hohe Wirksamkeit bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG auf. Auch demonstrierte der im Nutzendossier dargestellte deskriptive Vergleich eine vergleichbar gute Sicherheit der bereits in den	Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis infrage kommt, die nicht mehr ausreichend mit einer Standardtherapie therapiert werden können. Eine Zusatztherapie wird bei Patientinnen und Patienten mit aktiver und hochaktiver generalisierter Myasthenia gravis eingesetzt. Die therapierefraktären Patientinnen und Patienten werden diesem Patientenkollektiv zugeordnet und stellen nach aktuellen Empfehlungen keine separate Patientengruppe mehr dar. Demnach stellt die Zielpopulation des Anwendungsgebietes Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, dar. Zwischenzeitlich wurde zudem der Wirkstoff Efgartigimod alfa im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde zum einen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, zum anderen wird der Einsatz in der klinischen Versorgung bereits empfohlen. Insgesamt ist es daher sachgerecht, zum jetzigen Zeitpunkt die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen. <i>Indirekter Vergleich</i> Zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis einen indirekten Vergleich der Studien CHAMPION und REGAIN über den

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikationen PNH (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) und aHUS (atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom) bewährten Komplementinhibitoren.	Brückenkomparator Placebo unter Verwendung von <i>Inverse propensity weighting (IPW)</i> auf Basis patientenindividueller Daten vor. Analysen zu Endpunkten wurden ausschließlich in der Kategorie Morbidität durchgeführt. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden nur deskriptiv für beide Studien gegenübergestellt. Eine differenzierte Abwägung von Vor- bzw. Nachteilen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab ist somit auf Basis der vorgelegten Daten grundsätzlich nicht möglich. Insgesamt wird jedoch der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs ausgegangen werden kann. Bei der Studie REGAIN umfasste die Studienpopulation ausschließlich Personen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. In der Studie CHAMPION hingegen gab es keine Einschränkung hinsichtlich der Refraktärität der Erkrankung und der pharmazeutische Unternehmer leitete selbst im Dossier ab, dass die Studienpopulation der Studie CHAMPION in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten (38 %) mit nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis umfasst. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Daten für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten der CHAMPION Studie entsprechend der Definition in der Studie REGAIN nachgereicht.
Potenzielle Untertherapie im Vergleichsarm der Studie CHAMPION In seiner Nutzenbewertung erachtet das IQWiG die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der CHAMPION-Studie als potenziell untertherapiert (9). Diese Einschätzung begründet das IQWiG unter	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anderem damit, dass zu Beginn und im Verlauf der CHAMPION-Studie keine Optimierung der Begleittherapie vorgesehen gewesen sei, obwohl für die Patientinnen und Patienten aus Sicht des IQWiG grundsätzlich noch die Möglichkeit einer Therapieoptimierung bestanden hätte. Hierfür führt das IQWiG einen durchschnittlichen MG-ADL-Gesamtskalenwert von 9 bis 10 Punkten zu Studienbeginn an, welcher für die Patientinnen und Patienten der nicht refraktären Teilpopulation eine bestehende Symptomatik anzeige. Dieser Einschätzung folgt Alexion nicht. Bei der Zulassungsstudie CHAMPION wurde ein für chronische Erkrankungen gängiges Studiendesign verwendet (siehe spezifische Aspekte zu Seite 28, Zeile 8), welches auf der Rekrutierung stabil eingestellter Patientinnen und Patienten basiert, um bei einem niedrigen Risiko der Verzerrung verlässlich einen Therapieeffekt nachweisen zu können. Dieser Auffassung war auch der G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod anhand der ADAPT-Studie (ARGX-113-1704) (13, 17). Die ADAPT-Studie zeigte vergleichbare Einschlusskriterien, gleiche Kriterien bezüglich der stabilen Begleitmedikation und eine Studienpopulation mit ähnlichen Baseline-Charakteristika. Aufgrund der Wirklatenz der nicht-steroidalen Basistherapeutika von bis zu 12 Monaten wäre der Therapieeffekt einer Therapieumstellung im Studienverlauf nicht möglich gewesen. So ist die Wirkung von Azathioprin erst nach 18-24 Monaten abschließend beurteilbar (4). Therapieumstellungen hätten zu Verzerrungen führen können, da insbesondere die Umstellung auf Glukokortikoide zu einer initialen Verschlechterung von Symptomen führen kann (4). Zudem war die Erkrankung der im Behandlungsarm der CHAMPION-Studie bei	Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studieneintritt im Mittel bereits seit 9,8 Jahren (Median = 5,7) und von Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm seit durchschnittlich 10,0 Jahren (Median = 7,6) diagnostiziert. Bei dieser Krankheitsdauer ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten in der Vergangenheit bereits ausschöpfend mit den verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, auf diese jedoch nicht ausreichend ansprachen oder diese aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen abbrechen mussten. Der während der letzten zwei Jahre vor Studieneintritt mit immunsuppressiven Therapien vorbehandelte Anteil von 94,9 % der Patientinnen und Patienten der gesamten Studienpopulation bestätigt diese Annahme. Gegen eine allgemeine Untertherapie und die Notwendigkeit einer Therapieumstellung im Vergleichsarm spricht auch die über den Studienverlauf im Mittel leicht verbesserte Symptomatik (siehe Modul 4A (7)). Außerdem erfolgte in Einzelfällen, wie auch vom IQWiG angemerkt, über den Studienverlauf eine Anpassung oder Umstellung der Therapie, sodass bei medizinischer Notwendigkeit wie im Protokoll festgelegt die Möglichkeit der Anpassung oder Umstellung der Behandlung bestand. So wurden bei 27 % der Patientinnen und Patienten der CHAMPION-Studie unter Ravulizumab insgesamt 59 Anpassungen bzw. bei 21 % der Patientinnen und Patienten unter Placebo insgesamt 61 Anpassungen der Begleittherapie der Begleittherapie vorgenommen (18). Auch für Teilpopulation a der nicht-refraktären Patientinnen und Patienten wurden vergleichbare Therapieoptimierungen erfasst (8). Aus Sicht von Alexion zeigt die vom IQWiG aufgeführte Symptomatik unter der Begleittherapie im Vergleichsarm des FAS wie auch der Teilpopulation a deutlich den therapeutischen Bedarf unter	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standardtherapie auf. Auch deutet die vom IQWiG aufgeführte häufigere Anwendung von Notfalltherapien im Vergleichsarm nicht auf eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten mit der Standardtherapie, sondern zeigt vielmehr den therapeutischen Bedarf auf. Eine systematische Notwendigkeit zur Therapieoptimierung auf Basis der Standardtherapie in der CHAMPION-Studie erscheint demnach unwahrscheinlich. Somit demonstrieren die Studienergebnisse eine relevante patientenrelevante Verbesserung bestehender Symptomatik. Ravulizumab deckt damit einen bestehenden therapeutischen Bedarf in der Therapie der gMG ab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
21, 23	Anmerkung: Das IQWiG erachtet in der vorliegenden Datensituationen die Durchführung eines Vergleiches einzelner Arme als nicht adäquat und gibt als Beispiel für eine adäquate Analyse einen indirekten Vergleich nach Bucher an. Vorgeschlagene Änderung: Alexion merkt an, dass ein Vergleich einzelner Arme nicht stattfand und stimmt dem IQWiG zu, dass der Vergleich einzelner Arme in der vorliegenden Situation keine adäquate Analyse darstellt. Entsprechend wurde in Modul 4A des Nutzendossiers für Ravulizumab im Anwendungsgebiet gMG ein indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dargestellt (7). Somit bietet dieser mittels IPW adjustierte indirekte Vergleich auf Basis der vorliegenden Daten auf Ebene individueller Patientinnen und Patienten eine valide Grundlage zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Einschluss der gesamten Studienpopulation bildet die in der aktuellen S2k-Leitlinie dargestellte deutsche Versorgungsrealität adäquat ab und bietet so einen Vergleich für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation von Ravulizumab mit (hoch-)aktiver gMG (4).	Zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis einen indirekten Vergleich der Studien CHAMPION und REGAIN über den Brückenkomparator Placebo unter Verwendung von <i>Inverse propensity weighting (IPW)</i> auf Basis patientenindividueller Daten vor. Analysen zu Endpunkten wurden ausschließlich in der Kategorie Morbidität durchgeführt. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden nur deskriptiv für beide Studien gegenübergestellt. Eine differenzierte Abwägung von Vor- bzw. Nachteilen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab ist somit auf Basis der vorgelegten Daten grundsätzlich nicht möglich. Insgesamt wird jedoch der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs ausgegangen werden kann. Bei der Studie REGAIN umfasste die Studienpopulation ausschließlich Personen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. In der Studie CHAMPION hingegen gab es keine Einschränkung hinsichtlich der Refraktärität der Erkrankung und der pharmazeutische Unternehmer leitete selbst im Dossier ab, dass die

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studienpopulation der Studie CHAMPION in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten (38 %) mit nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis umfasst. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Daten für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten der CHAMPION Studie entsprechend der Definition in der Studie REGAIN nachgereicht.
28, 8	Anmerkung: Das IQWiG gibt an, dass Anpassungen der Dosierung oder des Regimes von Immunsuppressiva inklusive oralen Glukokortikoiden, während der RCT-Phase nicht erlaubt war und falls doch Anpassungen, beispielsweise aufgrund von Toxizität, erfolgten, waren diese nur nach Zustimmung des Studiensponsors möglich. Vorgeschlagene Änderung: Alexion möchte an dieser Stelle klarstellen, dass Anpassungen des Therapieregimes im Ermessen des Prüfarztes lagen und lediglich eine Benachrichtigung des Sponsors Alexion Pharmaceuticals Inc. erforderten. Dies gab dem Sponsor die Möglichkeit, sich im Einzelfall mit dem Prüfarzt zu besprechen, bevor Änderungen an Dosis oder Therapieregime getroffen wurden. Es handelt sich somit um einen patientenorientierten Ansatz, der medizinisch notwendige Änderungen ausdrücklich zuließ (siehe	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standard-behandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 14.1.5.14.2 im CSR (18) und post-hoc Analyse für Teilpopulation a (8)). Das Studienprotokoll war so angelegt, dass die Auswirkungen von Confounder auf die Bewertung des Therapieeffekts von Ravulizumab begrenzt wurden. Dazu gehörte unter anderem die Anforderung, dass alle medikamentösen Therapien während der RCT-Phase grundsätzlich stabil bleiben sollten. Dabei handelt es sich um ein etabliertes Studiendesign, welches auch die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod anhand der ADAPT-Studie (ARGX-113-1704) durch den G-BA erlaubte (13, 17).	
18, 14	Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG geht aus den ihm vorliegenden Daten nicht hervor, wieso für die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation bzw. der nicht refraktären Teilpopulation ggf. eine bestimmte Therapie [...] oder auch eine Optimierung der verabreichten Wirkstoffe [...] nicht in Frage gekommen sei. Vorgeschlagene Änderung: Alexion weist darauf hin, dass der Ausschluss bestimmter Arzneimittel aus der Begleittherapie sich damit begründet, dass der Wirkmechanismus dieser Wirkstoffe eine Bewertung des Therapieeffektes von Ravulizumab nicht erlaubt hätte. Als Begleittherapie waren während der Studie lediglich Immunglobuline (IVIg), Plasmapherese, Rituximab und andere	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standard-behandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Komplement-Inhibitoren (z.B. Eculizumab) ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden keine Einschränkungen des Therapieregimes definiert, sodass die Patientinnen und Patienten grundsätzlich adäquat und individuell behandelt werden konnten.	
72, 28 72, 34	Anmerkung: Nach Angaben des IQWiG sei es nicht nachvollziehbar, dass Patientinnen und Patienten, für die noch eine Standardtherapie infrage kommen als jene operationalisiert sind, die eine bestehende Symptomatik mit einem MG-ADL-Gesamtskalenwert von ≥ 6 aufweisen. Demzufolge ist das IQWiG der Auffassung, dass die Kriterien für die Herleitung der in Fragestellung 1 berücksichtigten Patientenpopulation bereits nach Herleitungsschritt 3 erfüllt seien. Dies entspräche einer Anzahl von 11.327 bis 16.700 Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von 88,4 %. Vorgeschlagenen Änderung: Alexion merkt an, dass sich die oben beschriebene Operationalisierung aus den Einschlusskriterien der eingereichten Zulassungsstudie CHAMPION ergibt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1) (5). Die nach aktueller S2k-Therapieleitlinie mit Ravulizumab zu behandelnden Patientinnen und Patienten mit (hoch-)aktiver gMG schließt nur solche mit (hoch-)aktiver gMG ein (siehe Abschnitt II.	Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen für die Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiven generalisierten Myasthenia gravis als Annäherung an die Zielpopulation des Anwendungsgebietes zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere da unklar ist, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere von der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Operationalisierung umfasst sind. Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung erhalten haben und keine der Operationalisierung entsprechenden Symptomatik aufwiesen, nicht bei der Berechnung berücksichtigt.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter allgemeine Anmerkungen) (4). Demnach ist die vom IQWiG dargestellte Größe der GKV-Zielpopulation, welche aus dem Anwendungsgebiet hervorgeht, aus Sicht von Alexion überschätzt.	
32, 28	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass sich die in den Endpunkten der Kategorie Morbidität erfassten Vorteile von Ravulizumab in der nicht-refraktären Teilpopulation gegenüber dem Vergleichsarm potenziell aus einer Verzerrung zugunsten des Versuchsarms ergeben. Hierfür führt das IQWiG die beobachteten Effekte für den Morbiditätsendpunkt MG-ADL an, welche nicht in einer deutlichen Größenordnung lägen. Vorgeschlagene Änderung: In von der Alexion mit dieser Stellungnahme eingereichten post-hoc Zusatzanalysen des MG-ADL für die Teilpopulation der nicht-refraktären Patientinnen und Patienten der CHAMPION-Studie zeigen den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert um ≥ 4 Punkte für die Visiten zu Woche 18 und Woche 26 (19). Durch diese Verknüpfung der Visiten in den Responderanalysen kann ein anhaltender Therapieeffekt über eine Dauer von acht Wochen abgebildet werden. Über diesen Zeitraum konnte im Versuchsarm unter Ravulizumab für 40,5 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung des MG-ADL-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtskalenwerts erreicht werden. Der Patientenanteil im Vergleichsarm betrug dagegen lediglich 16,0 %. Die Studienpopulation (FAS) der CHAMPION-Studie zeigte ebenfalls mit deutlichem Ausmaß statistisch signifikante Therapieeffekte, was die rasche, stabile und langanhaltende Wirksamkeit von Ravulizumab zur Krankheitskontrolle von gMG unterstreicht (siehe Modul 4A (7)). Aus Sicht von Alexion zeigt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse über 26 Wochen und der dargestellten Zusatzanalysen über acht Wochen ein statistisch signifikanter und anhaltender, klinisch relevanter Behandlungsvorteil von Ravulizumab gegenüber Placebo. Diese Ergebnisse sind nicht die Folge von Verzerrungen, sondern stellen den messbaren und für Patientinnen und Patienten spürbaren positiven Therapieeffekt von Ravulizumab dar (7).	

Literaturverzeichnis

1. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):428-35.
2. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30.
3. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *Journal of Neurology*. 2021.
4. Wiendl H, Meisel A, et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022.
5. European Medicines Agency. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 23.11.2022.
6. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*. 2022;1(5).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ravulizumab (Ultomiris®) - Alexion Pharma Germany GmbH, Modul 4A. 2022.
8. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306 - post-hoc analyses: Table 13.1.G, Changes in Concomitant MG medication Therapies Used During the RCT Period, Safety Set Non-refractory Patients. 2023.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1509; Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2023.
10. European Medicines Agency. Rituximab (MabThera) EPAR Produktinformation. Stand: 17.08.2022.
11. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-22.
12. Wiendl H. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2017;5.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V Efgartigimod alfa. 2023.
14. European Medicines Agency. Efgartigimod alfa (Vyvgart) EPAR Produktinformation. Stand: 22.11.2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 4. Februar 2023. 2023.
16. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 14.11.2022.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). 2023.
18. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306: Tables and Figures. 2021.
19. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306 - post-hoc analyses: Table 1.3.5.G, Improvement of At Least 4-Points in MG-ADL Total Score from Baseline in Randomized-Controlled Period Visits Week 18 and Week 26 using CMH Test, Full Analysis Set Non-refractory Patients. 2023.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	09. Februar 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab / Ultomiris® (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+), Vorgangsnummer 2022-11-01-D-878, IQWiG-Bericht Nr. 1509, Stand: 30.01.2023
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 01. Februar 2023 seine Bewertung nach § 35a für den Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris®) veröffentlicht. Das Anwendungsgebiet von Ravulizumab ist hierbei die Therapie von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind. Für Patienten, bei denen noch eine Standardtherapie infrage kommt, besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis wurde Eculizumab als ZVT festgelegt. Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel zur Behandlung immunvermittelter Erkrankungen des zentralen Nervensystems und ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien, unter anderem für Patienten mit Myasthenia gravis, zu entwickeln. Daher möchte Roche im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG von Ravulizumab nehmen und zwei spezifische Aspekte zur Umsetzung der ZVT einbringen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5	<u>Nichtberücksichtigung von Efgartigimod alfa (Vyvgart®) als ZVT</u> Im Anwendungsgebiet der anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis ist das Präparat Efgartigimod alfa (Vyvgart®) zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung des G-BA wird bereits Mitte Februar 2023 erwartet (1, 2). Dementsprechend gilt der medizinische Zusatznutzen von Efgartigimod alfa (Vyvgart®) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V bereits durch die Zulassung als belegt (3). Die kürzlich aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) berücksichtigt bereits die Verfügbarkeit von Efgartigimod alfa (Vyvgart®) in ihren Empfehlungen (4). Vor diesem Hintergrund kann eine Aufnahme des Präparates in die ZVT erwogen werden. <u>Vorschlag zur Änderung</u> Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs zur Entwicklung wirksamer und gut verträglicher Therapien für die Behandlung von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis sowie der kürzlich aktualisierten Empfehlungen in den S2k-Leitlinien ist Roche der	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung: Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa Bezüglich der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Kommentierungen auf S. 23 und 24 verwiesen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ansicht, dass Efgartigimod alfa (Vyvgart®) als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt werden sollte.	
S. I.5	<u>Anpassung der Begleittherapie im Verlauf der Studie</u> Im Zuge seiner Nutzenbewertung charakterisiert das IQWiG eine "Fragestellung 1", in welche erwachsene Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, fallen. Die Patienten dieser Population mussten stabil auf die vom Arzt gewählte Standardtherapie eingestellt, aber in den vergangenen 12 Monaten trotzdem weiterhin symptomatisch sein. Eine Änderung der Begleittherapie durfte im Notfall erfolgen oder wenn der Prüfarzt dies als medizinisch notwendig erachtete. Somit wurden über die Einschlusskriterien der Studie solche Patienten definiert, für deren Behandlung ein hoher medizinischer Bedarf besteht. Bei der Umsetzung der ZVT für diese Population kritisiert das IQWiG, dass "...eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.8	[...] während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet..." waren. Ferner seien "...auch Dosisanpassungen zur Optimierung der Therapie [...] in der Studie nicht vorgesehen..." gewesen. Laut IQWiG entspricht die unveränderte Fortführung einer "unzureichenden" Standardtherapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit wurden nach der Einschätzung des IQWiG die Patienten im Vergleichsarms potenziell untertherapiert und die Daten werden als nicht geeignet für die Nutzenbewertung angesehen. Hierzu möchte Roche anmerken, dass ein zentrales Charakteristikum klinischer Studien darin besteht, etwaige Verzerrungspotentiale wie Begleittherapien während einer laufenden Studie nicht zu verändern, damit man den Therapieeffekt in den Studienarmen möglichst unverzerrt auf die jeweilige Intervention zurückführen kann. Eine Veränderung begleitender Therapieregime durch Hinzunahme von Wirkstoffen, Wirkstoffwechsel oder Dosismodifikationen innerhalb der Studie birgt das Risiko, dass beobachtete Effekte nicht mehr klar auf die Prüfmedikation oder auf die veränderte Begleittherapie zurückzuführen sind.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorschlag zur Änderung</u> Die stabil eingestellte Begleittherapie entspricht der vom Prüfarzt gewählten bestmöglichen Behandlung für die eingeschlossenen Patienten. Aus Sicht von Roche ist dementsprechend nicht von einer Untertherapie der Patienten auszugehen und die vorgelegten Daten sollten zur Nutzenbewertung von Ravulizumab herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/871/#nutzenbewertung> [aufgerufen am: 09.02.2023].
2. European Medicines Agency. Vyvgart: EPAR - Product Information; 2022.
3. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___35a.html [aufgerufen am: 09.02.2023].
4. Wiendl H., Meisel A. et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.: Stand: 10.11.2022. Online seit: 1.2.2023. AWMF-Registernummer: 030/087.

5.3 Stellungnahme der Argenx Germany GmbH

Datum	15.02.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris®)
Stellungnahme von	<i>argenx Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die argenx Germany GmbH (argenx) nimmt nachfolgend zu der am 01.02.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris®) als Zusatztherapie, zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis Stellung. Ravulizumab wurde durch die EMA erstmalig im Jahr 2019 für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) zugelassen. Die Zulassung als Zusatztherapie, zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiv Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis erfolgte am 21.09.2022 (1, 2). Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine Antikörper-vermittelte, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, die die neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinträchtigt und auf diese Weise zu einer generalisierten Schwäche der Skelettmuskulatur führt (3, 4). Die Symptomatik ist hierbei abhängig von der betroffenen Muskelgruppe und kann sich durch eine Schwäche der bulbären Muskulatur, der Extremitätenmuskulatur und der axialen Muskulatur äußern (5, 6). Darüber hinaus treten psychische Komorbiditäten und Fatigue häufig in Zusammenhang mit einer Myasthenia gravis auf (7-11). Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ravulizumab in der Indikation der generalisierten Myasthenia gravis bei AChR-Antikörper-positiven Patienten hat die Alexion Pharma Germany GmbH die doppelt-	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306) vorgelegt, in der erwachsene, an generalisierter Myasthenia gravis erkrankte Patienten mit Ravulizumab oder Placebo, ggf. zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie, behandelt wurden (12, 13). In seiner Nutzenbewertung erachtet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Zusatznutzen von Ravulizumab als nicht belegt an, da durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) keine geeigneten Daten vorgelegt wurden, die eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen würden (12). argenx nimmt nachfolgend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Darstellung von Daten in Modul 4A Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.8, Z. 5ff.	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des IQWiG: <i>„Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei werden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus als geeignete Komparatoren erachtet. Gemäß G-BA wird in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</i>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.</i> <u><i>Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung ist in der Studie nicht vorgesehen</i></u> <i>Zwar war die Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (inklusive oralen Kortikosteroiden) als Hintergrundtherapie in der Studie CHAMPION möglich, jedoch nur, sofern die Patientinnen und Patienten den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe bereits vor Beginn der Studie und in stabiler Dosis erhalten hatten. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Auch zu Studienbeginn war eine Optimierung der Hintergrundtherapie gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, stand demnach in der Studie nicht zur Verfügung. Auch Dosisanpassungen zur Optimierung der Therapie waren in der Studie nicht vorgesehen.</i> <u><i>Vorliegende Angaben stellen adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage</i></u>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten, zur Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie zu Therapieanpassungen im Studienverlauf legt der pU ausschließlich für die Studienpopulation vor, nicht jedoch für die von ihm für Fragestellung 1 herangezogene Teilpopulation (Interventionsarm: n = 37; Vergleichsarm: n = 29). Damit lässt sich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht beurteilen. Die für die Studienpopulation (Interventionsarm: n = 86; Vergleichsarm: n = 89) der Studie CHAMPION vorliegenden Angaben stellen die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Teilpopulation allerdings infrage. [...]</i> <i>Zusammenfassend ist auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen fraglich, ob bei den Patientinnen und Patienten in der nicht refraktären Teilpopulation eine unzureichende Therapie fortgeführt wurde, oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung möglich gewesen wären. Damit bleibt unklar, ob im Vergleichsarm für diese Patientinnen und Patienten mit der verabreichten Hintergrundtherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Insgesamt deuten die</i>	

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>vorliegenden Angaben auf eine potenzielle Untertherapie im Vergleichsarm der Studie CHAMPION hin.“</i> <u>Stellungnahme von argenx:</u> Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ravulizumab in der Indikation der generalisierten Myasthenia gravis bei AChR-Antikörper-positiven Patienten hat die Alexion Pharma Germany GmbH die doppelt-verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306) vorgelegt, in der erwachsene, an generalisierter Myasthenia gravis erkrankte Patienten mit Ravulizumab oder Placebo ggf. zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie behandelt wurden (12, 13). Patienten, die vor Beginn der Studie eine Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid und/oder eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden erhielten führten diese unter den nachfolgenden Bedingungen als Hintergrundtherapie im Rahmen der Studie stabil weiter (12, 13): • Eine Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren konnte fortgeführt werden, wenn seit mindestens zwei Wochen vor dem Screening eine konstante Dosis eingesetzt wurde. • Eine Therapie mit Azathioprin konnte fortgeführt werden, wenn die Behandlung seit mindestens sechs Monaten bestand und seit	

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens zwei Monaten vor dem Screening eine konstante Dosis eingenommen wurde. • Eine Therapie mit Immunsuppressiva (Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid) konnte fortgeführt werden, wenn die Behandlung seit mindestens drei Monaten bestand und seit mindestens einem Monat vor dem Screening eine konstante Dosis eingesetzt wurde. Sofern zwingende medizinische Gründe vorlagen, konnte im Rahmen der Studie vorübergehend eine Anpassung der Dosierung oder des Behandlungsregimes vorgenommen werden. • Eine Therapie mit oralen Kortikosteroiden konnte fortgeführt werden, wenn diese seit mindestens vier Wochen vor dem Screening in konstanter Dosis eingenommen wurden. Bei einer klinischen Verschlechterung der Patienten konnten zudem hochdosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch/Plasmapherese oder intravenöse Immunglobuline im Rahmen einer Notfalltherapie eingesetzt werden (12, 13). Gemäß des G-BA entspricht eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen (12). Eine patientenindividuelle Anpassung der Hintergrundtherapie sollte im Rahmen einer klinischen Studie nicht erfolgen, da dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial der Daten führen würde. Würden hierbei Veränderungen bezüglich der Dosierung bestehender Therapien oder die Einleitung einer neuen Therapie erfolgen, könnte ein möglicher Therapieeffekt nicht zweifelsfrei dem zu evaluierenden Arzneimittel zugeordnet werden. Um die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels eindeutig und verlässlich bewerten zu können, ist aus Sicht von argenx eine Studie unter möglichst kontrollierten Bedingungen nötig. Im Fall der generalisierten Myasthenia gravis ist zudem auch die fortwährende Einhaltung einer bestehenden Therapie im Zeitraum von mehreren Monaten vor Studienbeginn zu berücksichtigen, da die eingesetzten Standardtherapien teilweise erst nach einer längeren Therapiedauer die gewünschte Wirksamkeit zeigen (14-16). Entsprechend kann somit auch die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes vor Studieneintritt als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ betrachtet werden. Um eine bessere Einschätzung bezüglich einer adäquaten Hintergrundtherapie geben zu können, ist es aus Sicht von argenx	

Stellungnehmer: Argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	notwendig, die entsprechenden vorangegangenen und studienbegleitenden Therapiemaßnahmen im Dossier transparent darzustellen. Wie bereits vom IQWiG angemerkt, liegen lediglich Daten zur Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt des Studienbeginns für die gesamte Studienpopulation vor. Für eine vollumfängliche Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind diese Angaben jedoch auch für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, nötig.	

Literaturverzeichnis

1. Alexion Europe SAS. *"Fachinformation. ULTOMIRIS (Stand: 09/2022)"*. 2022.
2. Alexion Pharma Germany GmbH. *"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ravulizumab (Ultomiris®). Modul 1 (Stand: 17.10.2022)"*. 2022.
3. Keller CW, Pawlitzki M, Wiendl H, Lunemann JD. *"Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis"*. Int J Mol Sci. 2021;22 (11).
4. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. *"Lifetime course of myasthenia gravis"*. Muscle Nerve. 2008;37 (2):141-149.
5. Garzon-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castaneda-Cardona C, Rosselli D. *"Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature"*. Intractable Rare Dis Res. 2019;8 (4):231-238.
6. Keeseey JC. *"Clinical evaluation and management of myasthenia gravis"*. Muscle Nerve. 2004;29 (4):484-505.
7. Jacob S. *"Refractory Myasthenia Gravis - Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets"*. Eur Neurol Rev. 2018;13(1):18-20.
8. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. *"Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective"*. J Neurol. 2021.
9. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. *"Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients"*. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:129.
10. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. *"Understanding the burden of refractory myasthenia gravis"*. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419832242.
11. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. *"A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis"*. Cureus. 2020;12 (7):e9184.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt A22-115. Version 1.0. IQWiG-Berichte-Nr. 1509 (Stand: 30.01.2023)"*. 2023.
13. Alexion Pharma Germany GmbH. *"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ravulizumab (Ultomiris®). Modul 4 (Stand: 17.10.2022)"*. 2022.
14. Aspen Pharma Trading Limited. *"Fachinformation. Imurek (Stand: 07/2021)"*. 2021.
15. Urban PP, Jacobi C, Jander S. *"Treatment Standards and Individualized Therapy of Myasthenia Gravis"*. Neurology International Open. 2018;2:E84-E92.
16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). *"Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome. S2k-Leitlinie (Stand: 10.11.2022)"*. 2022.

**5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Magnus, Abteilung für Neurologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. T. Magnus, Abt. für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Magnus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2023 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ravulizumab im neuen Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis veröffentlicht [1]. Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) sowie als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG). Ich habe mich in den 25 Jahren meiner klinisch und wissenschaftlichen Tätigkeit in der Neurologie intensiv mit entzündlich und autoimmunen Krankheiten des Nervensystems beschäftigt. Dazu gehört auch die regelmäßige Betreuung von Myasthenia gravis Patienten sowohl im ambulanten als auch stationären Setting.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Patientenrelevanz der Therapie der generalisierten Myasthenia gravis mit Ravulizumab Um einmal den klinischen Alltag eines typischen Myasthenie Patienten zu schildern, möchte ich Ihnen gerne die folgende Kasuistik zur Verfügung stellen. Dabei handelt es sich um einen 69-jährigen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Prof Magnus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit folgenden Charakteristika, der erst nach Einschluss in die Studie (ALXN1210) zu stabilisieren war: <i>Generalisierte Myasthenia gravis</i> - AchR-AK positiv und Titin-AK positiv - ED 06/2018 - Initial MGFA IIIa - Thymektomie in 10/2018 (ohne Nachweis einer Pathologie) <i>Myasthenie-abhängige Vorthherapie:</i> • Azathioprin 2018-2019: abgesetzt bei Nebenwirkungen • Mcophenolat mofetil 03-04/2019: abgesetzt bei Nebenwirkungen • IVIG-Gaben (insgesamt 10) bis 04/2020: darunter End-of-Dose Phänomen (d.h. immer wieder Verschlechterungen bevor die nächste Dosis anstand) • Ravulizumab - o im Rahmen der ALXN1210-Studie ab 07/2020 - o seit 11/2022 als reguläre On-Label-Therapie • Pyridostigmin 60mg alle 4 Stunden <i>Weitere Vormedikation:</i> Amlodipin, Candesartan, Atorvastatin, Insulin glargin, Metformin, Spironolacton, Lercanidipin, Moxonidin <i>Begleiterkrankungen:</i> • Restless legs Syndrom	

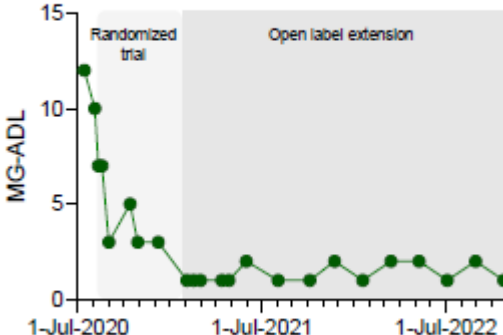
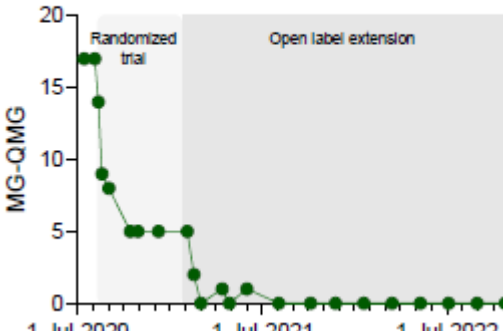
Stellungnehmer: Prof Magnus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• COPD • Arterielle Hypertonie • Diabetes mellitus Typ 2 • Hypercholesterinämie • Nierenagenesie links A. <i>AE unter Therapie mit Ravulizumab:</i> - Covid-19 Erkrankung im Juli 2022 - Divertikulitis im November 2021 (Therapie mit Metronidazol) <i>Erkrankungsverlauf:</i> Nach belastungsabhängiger Extremitätenschwäche und Doppelbildern im Juli 2018 erfolgte bei positivem Acetylcholinrezeptor-Antikörperstatus und Nachweis eines Dekrements > 10% in der repetitiven Stimulation die Diagnose einer generalisierten Myasthenia gravis. Nach anfänglicher Stabilisierung der Beschwerden durch Prednisolon wurde im Oktober 2018 eine Thymektomie durchgeführt. Histologisch konnte keine Pathologie nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung traten weiterhin relevante myasthene Symptome mit belastungsabhängiger Extremitätenschwäche (Aufstehen aus der Hocke nur mit Abstützen), aber auch Doppelbildern, Ptosis und Schluckstörungen für feste Speisen auf. Nach erfolglosen Behandlungsversuchen mit Prednisolon, Azathioprin und MMF wurde ab Ende 2019 eine Therapie mit i.v. Immunglobulinen durchgeführt. Darunter zeigte sich weiterhin ein fluktuierender Verlauf mit End-of-dose-Phänomen und insgesamt unzureichender Kompensation der Beschwerden. Im Juli 2020 erfolgte deswegen der Einschluss in die Phase III-Studie ALXN1210. Darunter konnte nun eine nachhaltige	

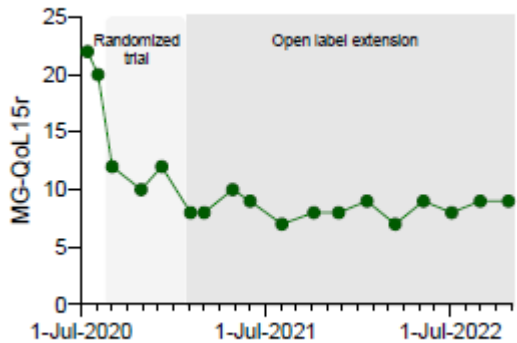
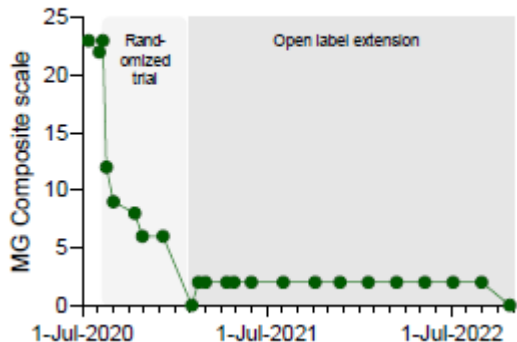
Stellungnehmer: Prof Magnus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutliche Besserung der myasthenen Symptome erzielt werden. Es bestehen ausschließlich minimale Symptome mit seltenen Doppelbildern nach Belastung. Der Patient erhält deswegen nun nach Abschluss der Studie Ravulizumab als On-label-Therapie alle 8 Wochen. Eine Begleitmedikation mit Prednisolon war seit Einschluss in die Studie nicht mehr notwendig. Bei guter Verträglichkeit wurde die symptomatische Therapie mit Pyridostigmin in der initialen Dosierung von 60mg 4x täglich fortgeführt. In den erfassten Verlaufsparmetern zeigten sich signifikante und patientenrelevante Verbesserungen:	

Stellungnehmer: Prof Magnus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																												
MG-ADL <table border="1"><caption>MG-ADL Data (Estimated)</caption><thead><tr><th>Date</th><th>MG-ADL Score</th></tr></thead><tbody><tr><td>1-Jul-2020</td><td>12.5</td></tr><tr><td>15-Jul-2020</td><td>10.0</td></tr><tr><td>30-Jul-2020</td><td>7.0</td></tr><tr><td>15-Aug-2020</td><td>3.0</td></tr><tr><td>30-Aug-2020</td><td>5.0</td></tr><tr><td>15-Sep-2020</td><td>3.0</td></tr><tr><td>30-Sep-2020</td><td>3.0</td></tr><tr><td>15-Oct-2020</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Oct-2020</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Nov-2020</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Nov-2020</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Dec-2020</td><td>2.0</td></tr><tr><td>30-Dec-2020</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Jan-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Jan-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>15-Feb-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Feb-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Mar-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>30-Mar-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Apr-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>30-Apr-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>15-May-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-May-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>15-Jun-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>30-Jun-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Jul-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>30-Jul-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Aug-2021</td><td>2.0</td></tr><tr><td>30-Aug-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Sep-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Sep-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Oct-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Oct-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Nov-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Nov-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Dec-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Dec-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Jan-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Jan-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Feb-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Feb-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Mar-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Mar-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Apr-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Apr-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-May-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-May-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Jun-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Jun-2022</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Jul-2022</td><td>1.0</td></tr></tbody></table> QMG <table border="1"><caption>MG-QMG Data (Estimated)</caption><thead><tr><th>Date</th><th>MG-QMG Score</th></tr></thead><tbody><tr><td>1-Jul-2020</td><td>17.5</td></tr><tr><td>15-Jul-2020</td><td>17.5</td></tr><tr><td>30-Jul-2020</td><td>14.0</td></tr><tr><td>15-Aug-2020</td><td>9.0</td></tr><tr><td>30-Aug-2020</td><td>8.0</td></tr><tr><td>15-Sep-2020</td><td>5.0</td></tr><tr><td>30-Sep-2020</td><td>5.0</td></tr><tr><td>15-Oct-2020</td><td>5.0</td></tr><tr><td>30-Oct-2020</td><td>5.0</td></tr><tr><td>15-Nov-2020</td><td>5.0</td></tr><tr><td>30-Nov-2020</td><td>2.0</td></tr><tr><td>15-Dec-2020</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Dec-2020</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Jan-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>30-Jan-2021</td><td>1.0</td></tr><tr><td>15-Feb-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Feb-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Mar-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Mar-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Apr-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Apr-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-May-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-May-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Jun-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Jun-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Jul-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Jul-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Aug-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Aug-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Sep-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Sep-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Oct-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Oct-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Nov-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Nov-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Dec-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Dec-2021</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Jan-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Jan-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Feb-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Feb-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Mar-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Mar-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Apr-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Apr-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-May-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-May-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Jun-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>30-Jun-2022</td><td>0.5</td></tr><tr><td>15-Jul-2022</td><td>0.5</td></tr></tbody></table>	Date	MG-ADL Score	1-Jul-2020	12.5	15-Jul-2020	10.0	30-Jul-2020	7.0	15-Aug-2020	3.0	30-Aug-2020	5.0	15-Sep-2020	3.0	30-Sep-2020	3.0	15-Oct-2020	1.0	30-Oct-2020	1.0	15-Nov-2020	1.0	30-Nov-2020	1.0	15-Dec-2020	2.0	30-Dec-2020	1.0	15-Jan-2021	1.0	30-Jan-2021	2.0	15-Feb-2021	1.0	30-Feb-2021	1.0	15-Mar-2021	2.0	30-Mar-2021	1.0	15-Apr-2021	2.0	30-Apr-2021	2.0	15-May-2021	1.0	30-May-2021	2.0	15-Jun-2021	2.0	30-Jun-2021	1.0	15-Jul-2021	2.0	30-Jul-2021	1.0	15-Aug-2021	2.0	30-Aug-2021	1.0	15-Sep-2021	1.0	30-Sep-2021	1.0	15-Oct-2021	1.0	30-Oct-2021	1.0	15-Nov-2021	1.0	30-Nov-2021	1.0	15-Dec-2021	1.0	30-Dec-2021	1.0	15-Jan-2022	1.0	30-Jan-2022	1.0	15-Feb-2022	1.0	30-Feb-2022	1.0	15-Mar-2022	1.0	30-Mar-2022	1.0	15-Apr-2022	1.0	30-Apr-2022	1.0	15-May-2022	1.0	30-May-2022	1.0	15-Jun-2022	1.0	30-Jun-2022	1.0	15-Jul-2022	1.0	Date	MG-QMG Score	1-Jul-2020	17.5	15-Jul-2020	17.5	30-Jul-2020	14.0	15-Aug-2020	9.0	30-Aug-2020	8.0	15-Sep-2020	5.0	30-Sep-2020	5.0	15-Oct-2020	5.0	30-Oct-2020	5.0	15-Nov-2020	5.0	30-Nov-2020	2.0	15-Dec-2020	1.0	30-Dec-2020	1.0	15-Jan-2021	1.0	30-Jan-2021	1.0	15-Feb-2021	0.5	30-Feb-2021	0.5	15-Mar-2021	0.5	30-Mar-2021	0.5	15-Apr-2021	0.5	30-Apr-2021	0.5	15-May-2021	0.5	30-May-2021	0.5	15-Jun-2021	0.5	30-Jun-2021	0.5	15-Jul-2021	0.5	30-Jul-2021	0.5	15-Aug-2021	0.5	30-Aug-2021	0.5	15-Sep-2021	0.5	30-Sep-2021	0.5	15-Oct-2021	0.5	30-Oct-2021	0.5	15-Nov-2021	0.5	30-Nov-2021	0.5	15-Dec-2021	0.5	30-Dec-2021	0.5	15-Jan-2022	0.5	30-Jan-2022	0.5	15-Feb-2022	0.5	30-Feb-2022	0.5	15-Mar-2022	0.5	30-Mar-2022	0.5	15-Apr-2022	0.5	30-Apr-2022	0.5	15-May-2022	0.5	30-May-2022	0.5	15-Jun-2022	0.5	30-Jun-2022	0.5	15-Jul-2022	0.5	
Date	MG-ADL Score																																																																																																																																																																																																												
1-Jul-2020	12.5																																																																																																																																																																																																												
15-Jul-2020	10.0																																																																																																																																																																																																												
30-Jul-2020	7.0																																																																																																																																																																																																												
15-Aug-2020	3.0																																																																																																																																																																																																												
30-Aug-2020	5.0																																																																																																																																																																																																												
15-Sep-2020	3.0																																																																																																																																																																																																												
30-Sep-2020	3.0																																																																																																																																																																																																												
15-Oct-2020	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Oct-2020	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Nov-2020	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Nov-2020	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Dec-2020	2.0																																																																																																																																																																																																												
30-Dec-2020	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Jan-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Jan-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
15-Feb-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Feb-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Mar-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
30-Mar-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Apr-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
30-Apr-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
15-May-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-May-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
15-Jun-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
30-Jun-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Jul-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
30-Jul-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Aug-2021	2.0																																																																																																																																																																																																												
30-Aug-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Sep-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Sep-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Oct-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Oct-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Nov-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Nov-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Dec-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Dec-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Jan-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Jan-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Feb-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Feb-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Mar-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Mar-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Apr-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Apr-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-May-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-May-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Jun-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Jun-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Jul-2022	1.0																																																																																																																																																																																																												
Date	MG-QMG Score																																																																																																																																																																																																												
1-Jul-2020	17.5																																																																																																																																																																																																												
15-Jul-2020	17.5																																																																																																																																																																																																												
30-Jul-2020	14.0																																																																																																																																																																																																												
15-Aug-2020	9.0																																																																																																																																																																																																												
30-Aug-2020	8.0																																																																																																																																																																																																												
15-Sep-2020	5.0																																																																																																																																																																																																												
30-Sep-2020	5.0																																																																																																																																																																																																												
15-Oct-2020	5.0																																																																																																																																																																																																												
30-Oct-2020	5.0																																																																																																																																																																																																												
15-Nov-2020	5.0																																																																																																																																																																																																												
30-Nov-2020	2.0																																																																																																																																																																																																												
15-Dec-2020	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Dec-2020	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Jan-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
30-Jan-2021	1.0																																																																																																																																																																																																												
15-Feb-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Feb-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Mar-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Mar-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Apr-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Apr-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-May-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-May-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Jun-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Jun-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Jul-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Jul-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Aug-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Aug-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Sep-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Sep-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Oct-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Oct-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Nov-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Nov-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Dec-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Dec-2021	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Jan-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Jan-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Feb-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Feb-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Mar-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Mar-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Apr-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Apr-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-May-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-May-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Jun-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
30-Jun-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												
15-Jul-2022	0.5																																																																																																																																																																																																												

Stellungnehmer: Prof Magnus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																		
MG-QoL15r  The graph shows the MG-QoL15r score over time. The y-axis ranges from 0 to 25. The x-axis shows dates from 1-Jul-2020 to 1-Jul-2022. A shaded area from July 2020 to July 2021 represents the 'Randomized trial' phase, and the unshaded area represents the 'Open label extension' phase. The score starts at approximately 20, drops sharply to about 8 by the end of the randomized trial, and then fluctuates slightly, ending at 9. <table><tr><th>Phase</th><th>Date</th><th>MG-QoL15r</th></tr><tr><td rowspan="6">Randomized trial</td><td>1-Jul-2020</td><td>20</td></tr><tr><td>2-Jul-2020</td><td>12</td></tr><tr><td>3-Jul-2020</td><td>10</td></tr><tr><td>4-Jul-2020</td><td>12</td></tr><tr><td>5-Jul-2020</td><td>8</td></tr><tr><td>6-Jul-2020</td><td>8</td></tr><tr><td rowspan="12">Open label extension</td><td>7-Jul-2020</td><td>10</td></tr><tr><td>8-Jul-2020</td><td>9</td></tr><tr><td>9-Jul-2020</td><td>7</td></tr><tr><td>10-Jul-2020</td><td>8</td></tr><tr><td>11-Jul-2020</td><td>8</td></tr><tr><td>12-Jul-2020</td><td>9</td></tr><tr><td>13-Jul-2020</td><td>7</td></tr><tr><td>14-Jul-2020</td><td>9</td></tr><tr><td>15-Jul-2020</td><td>8</td></tr><tr><td>16-Jul-2020</td><td>9</td></tr><tr><td>17-Jul-2020</td><td>9</td></tr><tr><td>18-Jul-2020</td><td>9</td></tr></table> MG composite scale  The graph shows the MG composite scale score over time. The y-axis ranges from 0 to 25. The x-axis shows dates from 1-Jul-2020 to 1-Jul-2022. A shaded area from July 2020 to July 2021 represents the 'Randomized trial' phase, and the unshaded area represents the 'Open label extension' phase. The score starts at approximately 22, drops sharply to about 2 by the end of the randomized trial, and then remains stable at 2. <table><tr><th>Phase</th><th>Date</th><th>MG Composite scale</th></tr><tr><td rowspan="6">Randomized trial</td><td>1-Jul-2020</td><td>22</td></tr><tr><td>2-Jul-2020</td><td>12</td></tr><tr><td>3-Jul-2020</td><td>9</td></tr><tr><td>4-Jul-2020</td><td>8</td></tr><tr><td>5-Jul-2020</td><td>6</td></tr><tr><td>6-Jul-2020</td><td>6</td></tr><tr><td rowspan="12">Open label extension</td><td>7-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>8-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>9-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>10-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>11-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>12-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>13-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>14-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>15-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>16-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>17-Jul-2020</td><td>2</td></tr><tr><td>18-Jul-2020</td><td>2</td></tr></table>	Phase	Date	MG-QoL15r	Randomized trial	1-Jul-2020	20	2-Jul-2020	12	3-Jul-2020	10	4-Jul-2020	12	5-Jul-2020	8	6-Jul-2020	8	Open label extension	7-Jul-2020	10	8-Jul-2020	9	9-Jul-2020	7	10-Jul-2020	8	11-Jul-2020	8	12-Jul-2020	9	13-Jul-2020	7	14-Jul-2020	9	15-Jul-2020	8	16-Jul-2020	9	17-Jul-2020	9	18-Jul-2020	9	Phase	Date	MG Composite scale	Randomized trial	1-Jul-2020	22	2-Jul-2020	12	3-Jul-2020	9	4-Jul-2020	8	5-Jul-2020	6	6-Jul-2020	6	Open label extension	7-Jul-2020	2	8-Jul-2020	2	9-Jul-2020	2	10-Jul-2020	2	11-Jul-2020	2	12-Jul-2020	2	13-Jul-2020	2	14-Jul-2020	2	15-Jul-2020	2	16-Jul-2020	2	17-Jul-2020	2	18-Jul-2020	2	
Phase	Date	MG-QoL15r																																																																																	
Randomized trial	1-Jul-2020	20																																																																																	
	2-Jul-2020	12																																																																																	
	3-Jul-2020	10																																																																																	
	4-Jul-2020	12																																																																																	
	5-Jul-2020	8																																																																																	
	6-Jul-2020	8																																																																																	
Open label extension	7-Jul-2020	10																																																																																	
	8-Jul-2020	9																																																																																	
	9-Jul-2020	7																																																																																	
	10-Jul-2020	8																																																																																	
	11-Jul-2020	8																																																																																	
	12-Jul-2020	9																																																																																	
	13-Jul-2020	7																																																																																	
	14-Jul-2020	9																																																																																	
	15-Jul-2020	8																																																																																	
	16-Jul-2020	9																																																																																	
	17-Jul-2020	9																																																																																	
	18-Jul-2020	9																																																																																	
Phase	Date	MG Composite scale																																																																																	
Randomized trial	1-Jul-2020	22																																																																																	
	2-Jul-2020	12																																																																																	
	3-Jul-2020	9																																																																																	
	4-Jul-2020	8																																																																																	
	5-Jul-2020	6																																																																																	
	6-Jul-2020	6																																																																																	
Open label extension	7-Jul-2020	2																																																																																	
	8-Jul-2020	2																																																																																	
	9-Jul-2020	2																																																																																	
	10-Jul-2020	2																																																																																	
	11-Jul-2020	2																																																																																	
	12-Jul-2020	2																																																																																	
	13-Jul-2020	2																																																																																	
	14-Jul-2020	2																																																																																	
	15-Jul-2020	2																																																																																	
	16-Jul-2020	2																																																																																	
	17-Jul-2020	2																																																																																	
	18-Jul-2020	2																																																																																	

Stellungnehmer: Prof Magnus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Magnus

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Sieb, Chefarzt der Neurologischen Klinik und der Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation, HELIOS Hansekllinikum Stralsund

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Chefarzt der Neurologischen Klinik und der Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation HELIOS Hansekllinikum Stralsund Große Parower Straße 47-53 18435 Stralsund

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2023 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ravulizumab im neuen Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis veröffentlicht [1]. Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) sowie als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Sehr geehrte Damen und Herren, hier erlaube mir in meiner Funktion als habilitierter Neurologe mit dem klinischen Schwerpunkt neuromuskuläre Erkrankungen, als Chefarzt der neurologischen und geriatrischen Fachabteilung am HELIOS Hanseklinikum Stralsund und als Mitglied in der Leitlinienkommission ‚Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome‘, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – DGN zur Nutzenbewertung von Ravulizumab bei der generalisierten Myasthenia gravis Stellung zu nehmen [11]. Hinsichtlich meiner Expertise will ich auf unser Buch hinweisen: W. Köhler & J.P. Sieb Myasthenia gravis	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Auflage 2022, UNI-MED Science, 192 Seiten Die Myasthenia gravis ist eine seltene, chronische, häufig lebensbedrohlich verlaufende, Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung, die die neuromuskuläre Erregungsübertragung hemmt und so zu einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche führt. Meist beginnt die Erkrankung mit okulären Symptomen, d.h. Doppelbildern und einer Ptosis. Bei zirka 80 % der Erkrankten entwickelt sich aus dieser okulären Myasthenie eine generalisierte Form der Erkrankung, die die gesamte Willkürmuskulatur betreffen kann, wie Extremitäten-, Kopfhalt- und Rumpf- sowie Schluck- und Atemmuskulatur [11]. Die Symptome der Myasthenia gravis sind demnach abhängig von der betroffenen Muskelgruppe. Die individuellen Krankheitsverläufe sind heterogen und nicht vorhersagbar [9]. Akut lebensbedrohlich ist die myasthene Krise mit einer Atemlähmung [7]. Die Symptomatik der Myasthenia gravis fluktuiert stark, einerseits durch die Beteiligung unterschiedlicher Muskelgruppen, andererseits auch durch die sich über den Tagesverlauf hinweg ändernde Stärke der Symptomatik. Myasthenie-Patienten sind durch ihre Erkrankung in ihren Aktivitäten des alltäglichen Lebens sowie in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt [5]. Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung, für die nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen [9]. Gemäß der S2k-Leitlinie der DGN wird eine Stufentherapie empfohlen, die aus einer Basistherapie sowie einer Eskalationstherapie besteht und sowohl zugelassene als auch off-label Therapien einschließt [11]. Empfehlungen aus Leitlinien zur Myasthenie basieren überwiegend auf übereinstimmenden Expertenmeinungen, klinischer Erfahrung und	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
retrospektiven Analysen. Daten aus größeren kontrollierten, prospektiven Studien sind nur begrenzt verfügbar [9-11]. Trotz der vorhandenen Therapieoptionen kann bei vielen Patienten keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden, wodurch die Krankheitslast der Patienten auch unter Therapie bestehen bleibt. Auch das Auftreten von therapieinduzierten Nebenwirkungen führt oft zum Therapieabbruch. Gerade wenn die Erkrankung nicht frühzeitig stabilisiert werden kann, sind schwere, krisenartige Verläufe möglich. Zirka ein Drittel der Myasthenie-Patienten weist im Langzeitverlauf nur eine leichte Symptomatik auf oder wird symptomfrei. Oft sind aber mehrere Therapiejahre erforderlich, bis eine pharmakologische Remission der Symptomatik erreicht wird. Ein großer Teil der Myasthenie-Patienten muss jedoch über viele Jahre oder auch lebenslang mit Beeinträchtigungen trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen leben. Die Therapieeinleitung wird durch die hohe Wirklatenz der oralen Immunsuppressiva erschwert, die bislang als Standardtherapeutika bei der generalisierten Myasthenie eingesetzt werden. Bei Azathioprin, das einzige für die Myasthenie-Therapie zugelassene, orale Immunsuppressivum, zeigt sich ein Therapieeffekt frühestens nach 6 bis 12 Behandlungsmonaten [8]. Bei Mycophenolat-Mofetil und den anderen bei der Myasthenie eingesetzten, oralen Immunsuppressiva tritt die Wirkung klinisch nicht maßgeblich rascher ein [6]. Die immunsuppressive Therapie erfolgt Patienten-individuell und variabel angepasst. Das individuelle Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie ist nicht vorhersehbar. Die Verträglichkeit ist häufig schlecht und gravierende Nebenwirkungen sind auch nach meiner klinischen Erfahrung keineswegs selten [3].	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Erkrankten ist insbesondere die lange Latenz problematisch, bis die Wirkung der oralen Antidepressiva einsetzt. Lebenszeit geht dadurch de facto verloren! An der Myasthenie erkranken insbesondere junge Frauen in der Lebensphase der beruflichen Ausbildung und Familienplanung. Bei oralen Immunsuppressiva müssen die Monate bis zum Einsetzen von deren Wirkung mit einer hochdosierten Prednisolon-Therapie überbrückt werden - unter Inkaufnahme gegebenenfalls gravierender, unerwünschter Wirkungen. In der Vergangenheit wurde die Wirksamkeit der bei der Myasthenie eingesetzten Therapieoptionen überwiegend nicht ausreichend durch kontrollierte Studien belegt. Gleichzeitig hat sich das therapeutische Arsenal in den letzten Jahrzehnten kaum weiterentwickelt. Beispielsweise wurde Azathioprin vor mehr als 50 Jahren in die Myasthenie-Therapie eingeführt. Durch therapeutische Innovationen, insbesondere Eculizumab, Efgartigimod und jetzt Ravulizumab, hat sich das therapeutische Spektrum nun merklich erweitert und Evidenz für die Therapieentscheidung und -führung geschaffen. In der klinischen Praxis ist das oberste Ziel der Myasthenie-Therapie eine möglichst rasche Symptom- und Krankheitskontrolle, eine Steroideinsparung und eine Reduzierung des individuellen Risikos, eine myasthene Krise zu entwickeln. Entsprechend der am 01.02.2023 online gestellten aktuellen Fassung der DGN-Leitlinie sollen orale Glukokortikosteroide als <i>„Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden“</i> [11]. Steroide sind aufgrund der gravierenden, unerwünschten Wirkungen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht für den längeren Einsatz geeignet und der Einsatz steroidsparender Therapien muss frühzeitig erfolgen. Für Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positive Myasthenie-Patienten mit einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität bleibt Azathioprin die Therapie der ersten Wahl zur Verlaufsmodifikation und Steroidreduktion. Bei einem Teil der Myasthenie-Patienten ist Azathioprin aber nicht ausreichend wirksam bzw. es ist unverträglich. Bei der Erstbehandlung mit Azathioprin können beispielsweise perakute, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Erbrechen, Durchfall, Kreislaufkrisen) auftreten, die als „idiosynkratische“ Sofortreaktion definiert wurden und eine Weiterbehandlung ausschließen [3]. Erhebliche Blutbildveränderungen, wie eine Thrombozytopenie, eine Hepatotoxizität und Pankreatitiden sind keineswegs selten unter Azathioprin [3]. Beim Einsatz von steroidalen und nicht-steroidalen, immunsuppressiven Therapien sind immer Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten zu beachten. Die Therapie gleicht einem Balanceakt aus Symptomkontrolle und Minderung von Nebenwirkungen. Es ist nicht mehr der Stand der zeitgemäßen Myasthenie-Therapie und entspricht auch nicht der DGN-Leitlinie, Therapiewechsel von einem oralen Immunsuppressivum auf eine anderes zu vollziehen (z.B. von Azathioprin zu Mycophenolat-Mofetil), um eine bessere Wirksamkeit zu erreichen [11]. Entsprechend sieht die DGN-Leitlinie vor, dass die Therapie bei Myasthenie-Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zusätzlich durch Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab) oder einem FcRn-Blocker (Efgartigimod) ergänzt wird.	Entsprechend der aktualisierten Version der S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen nun insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Die entsprechende Einteilung in mild/moderate versus (hoch-)aktive generalisierte Myasthenia gravis sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Die therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis wird unter der (hoch-)aktiven Erkrankung subsummiert und wird somit bei den Behandlungsempfehlungen der S2k-Leitlinie nicht separat adressiert. Unter einer „Standardbehandlung“ wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Ravulizumab benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesteraseinhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut S2k-Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere infrage. Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis wird bei einer aktiven oder hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden (neben dem zu bewertenden Wirkstoff Ravulizumab) Efgartigimod alfa, Eculizumab und Rituximab genannt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Zulassung von Eculizumab (Soliris®) für die Behandlung der therapierefraktären generalisierten und Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie war ein wichtiger Fortschritt für die schwerbetroffenen Myasthenie-Patienten. Klinisch ist es beeindruckend, wie sich Patienten mit schweren, therapierefraktären Myasthenie-Erkrankungen sich nach wenigen Wochen unter einer Eculizumab-Therapie maßgeblich und anhaltend verbessern. Ebenso sind Efgartigimod und Ravulizumab wichtige Therapieoptionen für die Myasthenie-Behandlung. In der klinischen Praxis bewirken die Komplementinhibitoren schnell innerhalb von Wochen eine anhaltende, maßgebliche Verbesserung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Das Ansprechen und langanhaltende Besserung der Symptome lässt sich dabei sehr gut in MG-ADL und QMG, den zwei wichtigsten und sich ergänzenden Skalen in der Myasthenie, abbilden. In der klinischen Praxis werden dafür auch die in der CHAMPION-MG-306-Studie etablierten Scores eingesetzt. Hierbei handelt es sich vor allem um den Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Score, der einem patient reported outcome measure entspricht. Der MG-ADL-Fragebogen erfasst typische Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Myasthenia gravis, wie die Fähigkeit sich die Zähne zu putzen oder das Aufstehen aus einem Stuhl [12]. Im Rahmen der Visiten wird üblicherweise auch der Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)-Score bei Patienten erhoben. Diese zwei Myasthenie-spezifischen Scores ergänzen sich ausgezeichnet, da der MG-ADL Score nicht nur die Patientenwahrnehmung der Erkrankung erfasst, sondern dies auch über einen definierten Zeitraum erfasst. Der QMG-Score hingegen erfasst die objektivierbare Muskelschwäche verschiedener Muskelgruppen zum Erhebungszeitpunkt durch den	Rituximab ist nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt auch nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Kliniker keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation. Für Efgartigimod alfa wurde mit dem Beschluss vom 16. Februar 2023 ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage. In der Gesamtschau werden Efgartigimod alfa oder Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
untersuchenden Arzt. Der QMG Score bildet somit die Myasthenia gravis-spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab und ist dabei klar patientenrelevant, da es sich hierbei um das Leitsymptom der Erkrankung handelt [1, 2, 4]. Im Fall von Ravulizumab stellt das verlängerte Dosierintervall von acht Wochen eine signifikante Verbesserung für die Patienten im Alltag dar. Statt 26 Eculizumab-Infusionen jährlich sind bei Ravulizumab nur 6 bis 7 Infusionen erforderlich. Nach meiner Erfahrung erleben die durch Eculizumab maßgeblich gebesserten Myasthenie-Patienten die kurzen Infusionsintervalle von zwei Wochen zunehmend als Einschränkung. Auch wird die Therapiedurchführung für die Myasthenie-Zentren, deren Personalressourcen und Infusionsplätze begrenzt sind, erleichtert. Mit freundlichen Grüßen Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Literatur

1. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769-72.
2. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, et al. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005;64:1968-70.
3. Jack KL, Koopman WJ, Hulley D, Nicolle MW. A review of azathioprine-associated hepatotoxicity and myelosuppression in myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016;18:12-20.
4. Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve* 2014;49:661-5.
5. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol* 2022;269:3050-63.
6. Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:494-9.
7. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020;94:e299-e313.
8. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, Group MGS. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778-83.
9. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014;175:408-18.

10. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Pract Neurol 2015;15:199-206.
11. Wiendl H, Meisel A. et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (aufgerufen 18.02.2023).
12. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology 1999;52:1487-9.

5.6 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab / Ultomiris
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> <i>Waldstraße 3</i> <i>64331 Weiterstadt</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.02.2023 wurde die IQWiG Nutzenbewertung zu Ravulizumab auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.¹ Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).² Merck ist Zulassungsinhaber von Decortin® H Tabletten mit dem Wirkstoff Prednisolon. Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen und wird in der Myasthenia Gravis als Standardtherapie eingesetzt.³	
Der G-BA unterteilt das Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legt der G-BA für Erwachsene mit anti-AchR-Antikörper-positiver gMG, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für die zweite Teilpopulation, bestehend aus Erwachsenen mit anti-AchR-Antikörper-positiver refraktärer gMG, benennt der G-BA Eculizumab als zVT.¹ Der pharmazeutische Unternehmer (pU) Alexion Pharma Germany GmbH legt die randomisiert kontrollierte Studie (RCT) CHAMPION vor, welche Ravulizumab und Begleittherapie mit Placebo und Begleittherapie vergleicht. Zudem legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab vor und zieht hierfür die RCT REGAIN heran. Die vom pU vorgelegte Evidenz sieht das IQWiG als	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht geeignet an, um eine Aussage über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber den genannten zVT zu treffen und sieht daher den Zusatznutzen in beiden Teilpopulationen als nicht belegt an. ¹	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.21 ff.	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Für Patientenpopulation a) legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT fest. Im Rahmen einer klinischen Studie erachtet der G-BA für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die folgenden Komparatoren als geeignet: Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus. Weiterhin entspricht laut G-BA eine Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zVT und eine Therapieoptimierung soll auch nach Studieneinschluss möglich sein.¹ In der vom pU vorgelegten Studie CHAMPION war eine Hintergrundtherapie mit Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva möglich. Laut pU fand eine Therapieoptimierung bei 42 der insgesamt 175 eingeschlossenen Patienten statt.⁴ Insofern wurde die zVT für Patientenpopulation a) adäquat umgesetzt und sollte zur Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6210/2022-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-878.pdf (2023).
2. Alexion Europe SAS. Fachinformation Ultomiris (September 2022). www.fachinfo.de.
3. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin[®] H (Februar 2022). www.fachinfo.de (2022).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ravulizumab (Ultomiris[®]) - Modul 3 A*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6208/2022_10_17_Modul3A_Ravulizumab.pdf (2022).

5.7 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	22. Februar 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris®)
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die UCB Pharma GmbH befindet sich aktuell mit den zwei Wirkstoffen Rozanolixizumab und Zilucoplan zur Therapie der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) im Zulassungsverfahren der Europäischen Kommission. Aus diesem Grund möchte die UCB Pharma GmbH im Folgenden die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab (Ultomiris®) als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG Stellung zu nehmen.	
Die UCB Pharma GmbH sieht die Nutzung von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (z.B. Krankenkassendaten, Registerdaten) als valide Methode sowohl zur Berechnung der GKV-Zielpopulation als auch zur Beschreibung der deutschen Versorgungssituation an, da insbesondere bei seltenen Erkrankungen die wissenschaftliche Evidenz zur Epidemiologie begrenzt ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen bewert ung, Teil 1, S. I.5	<u>Anmerkung:</u> Die Aufteilung des Anwendungsgebietes in: • Fragestellung 1 „Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt“ und • Fragestellung 2 „Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis“ ist aus Sicht der UCB Pharma GmbH unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes von Ravulizumab nicht nachvollziehbar. Das Anwendungsgebiet von Ravulizumab schließt die Standardtherapie der Myasthenia gravis aus, da es sich um eine Therapie handelt, die <u>zusätzlich</u> zur Standardbehandlung eingesetzt wird. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird zudem die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) angegeben. Diese entspricht aus Sicht der UCB Pharma GmbH nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnissen, da:	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung: Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa Bezüglich der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Kommentierungen auf S. 23 und 24 verwiesen.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• gemäß Kriterium 1 zur Festlegung der zVT neben Eculizumab mittlerweile auch der Wirkstoff Efgartigimod alfa seit dem 10. August 2022 für die Zusatzbehandlung zur Standardtherapie erwachsener Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper positiv sind, zugelassen ist (1). • gemäß Kriterium 3 Efgartigimod alfa am 16.02.2023 laut G-BA Beschluss mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde (2). • sich gemäß Kriterium 4 der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse aufgrund des Erscheinens der neuen Leitlinie für Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome am 1. Februar 2023 geändert hat. Die Leitlinie für Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome definiert ein Schema zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Myasthenia gravis (Stufentherapieschema, siehe Abbildung 2.2). Demnach wird bei milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere eine Standard-Immuntherapie (z.B. Glukokortikoide und/oder Azathioprin) eingesetzt. Bei unvollständiger Krankheitskontrolle oder einer bereits initial (hoch-)aktiven Myasthenia gravis sind gemäß der Leitlinie die	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugelassenen Therapieoptionen Eculizumab und Ravulizumab (Komplement-Inhibitoren) als auch Efgartigimod alfa (FcRn-Modulator) einzusetzen (3). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht der UCB Pharma GmbH sollte keine Unterteilung des Anwendungsgebietes von Ravulizumab erfolgen, da dieses die Standardtherapie explizit ausschließt und entsprechend Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits eine individuelle Standardtherapie erhalten, aber mit dieser nicht ausreichend kontrolliert sind. Zudem sollte aus Sicht der UCB Pharma GmbH die zweckmäßige Vergleichstherapie nur zugelassene Therapieoptionen für das Anwendungsgebiet beinhalten sowie die neue Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome berücksichtigen. Entsprechend sieht die UCB Pharma GmbH sowohl die Benennung des Komplement-Inhibitors Eculizumab als auch des FcRn-Modulators Efgartigimod alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Ravulizumab an.	
IQWiG Nutzen bewertung,	<u>Anmerkung:</u> In der Nutzenbewertung des IQWiG werden die Kosten der Therapie für die GKV gemäß den vom G-BA festgelegten Populationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet.	Jahrestherapiekosten:

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
Teil 2, S. II.16	Wie oben bereits ausgeführt, sind die Unterteilung des Anwendungsgebietes von Ravulizumab in die beiden Fragestellungen und die entsprechend benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Sicht der UCB Pharma GmbH nicht nachvollziehbar. Dies gilt aus Sicht der UCB Pharma GmbH auch für die Bewertung zu den Kosten der Therapie für die GKV. Zudem ist auch hinsichtlich der Bewertung zu den Kosten der Therapie für die GKV zu beachten, dass der Wirkstoff Efgartigimod alfa seit dem 10. August 2022 für die Zusatzbehandlung zur Standardtherapie erwachsener Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper positiv sind, zugelassen ist (1). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht der UCB Pharma GmbH sollte keine Unterteilung des Anwendungsgebietes von Ravulizumab erfolgen, da dieses die Standardtherapie explizit ausschließt und daher lediglich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits eine individuelle Standardtherapie erhalten, aber mit dieser nicht ausreichend kontrolliert sind. Zudem sollte aus Sicht der UCB Pharma GmbH die zweckmäßige Vergleichstherapie nur zugelassene Therapieoptionen für das Anwendungsgebiet beinhalten sowie die neue Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome berücksichtigen.	<table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th></tr><tr><td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td></tr><tr><td>Ravulizumab</td><td>360 614,28 €</td></tr><tr><td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td></tr><tr><td>Eculizumab</td><td>483 488,59 € - 644 651,46 €</td></tr><tr><td>Efgartigimod alfa</td><td>68 750,08 € - 508 750,59 €</td></tr></table>		Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Ravulizumab	360 614,28 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie:		Eculizumab	483 488,59 € - 644 651,46 €	Efgartigimod alfa	68 750,08 € - 508 750,59 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient														
Zu bewertendes Arzneimittel:															
Ravulizumab	360 614,28 €														
Zweckmäßige Vergleichstherapie:															
Eculizumab	483 488,59 € - 644 651,46 €														
Efgartigimod alfa	68 750,08 € - 508 750,59 €														

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dem folgend sind aus Sicht der UCB Pharma GmbH als Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ravulizumab ausschließlich die Jahrestherapiekosten des Komplement-Inhibitors Eculizumab und des FcRn-Modulators Efgartigimod alfa zu berücksichtigen und zu bewerten.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Summary of product characteristics Vyvgart® (Efgartigimod alfa) (Stand 09/2022). 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). 2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S. 31. 2023.

5.8 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2023 eine Nutzenbewertung zu Ravulizumab (Ultomiris) von Alexion Pharma Germany GmbH veröffentlicht. Ravulizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patient:innen mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen. Für (A) Patient:innen, die noch für eine Standardtherapie in Frage kommen, legt der G-BA Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für (B) Patient:innen mit refraktärer Erkrankung wurde Eculizumab als Vergleichstherapie festgelegt. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patient:innengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) sei in der vorgelegten Studie die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer Multi-Komparator-Studie mit patient:innenindividueller Therapieoptimierung nicht hinreichend sicher. Für (B) sei der vorgelegte indirekte Vergleich durch Abweichungen bei Patient:innencharakteristika nicht geeignet. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für (A). Für (B) wird kein Zusatznutzen beansprucht.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	22. Februar 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab / Ultomiris
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Februar 2023 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Dossierbewertung zu Ravulizumab veröffentlicht. Ravulizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und zur Behandlung von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), sowie als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, die noch für eine Standardtherapie in Frage kommen, legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für (B) Patienten mit refraktärer gMG wird Eculizumab festgelegt. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen für beide (A) und (B) als nicht belegt an. In der vorgelegten Evidenz für (A) basierend auf der randomisiert kontrollierten doppelblinden Studie sei eine Umsetzung der zVT im Sinne einer Multi-Komparator-Studie mit patientenindividueller Therapieoptimierung nicht hinreichend gegeben. Für (B) sei der vorgelegte indirekte Vergleich durch nicht ausreichende Ähnlichkeit beider Studien nicht geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beansprucht einen Zusatznutzen für (A). Für die Patienten der Teilpopulation (B) wird kein Zusatznutzen beansprucht.	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Umsetzung der zVT im Sinne einer patientenindividuellen Therapieoptimierung</u> Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom pU eingereichte Evidenz für (A) basierend auf einer randomisiert kontrollierten Studie vom IQWiG nicht anerkannt worden ist. Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zVT entspricht dem Komparator der Zulassungsstudie. Der BPI ist der Auffassung, dass die in der Phase-III-Studie genannten Begleitmedikationen einer patientenindividuellen Therapieoptimierung nach ärztlicher Maßgabe auch im Rahmen einer randomisiert kontrollierten doppelblinden Studie ermöglichen und somit diesen Vorgaben aus der zVT-Bestimmung als erfüllt anzusehen sind. Unter Berücksichtigung der im Mittel seit vielen Jahren bestehenden Myasthenie-Diagnose der Studienpopulation sowie des chronischen Charakters der Erkrankung und der damit verbundenen lebenslang notwendigem Behandlung kann die bestehende Vortherapie als ausreichend angesehen werden. Dass die Patienten zu Beginn der Studie laut Einschlusskriterien noch Symptome aufweisen mussten, deutet auf die unzureichende Wirksamkeit der Standardtherapie hin. Für alle randomisierten Patienten standen im weiteren Studienverlauf die gängigen patientenindividuellen Eskalationsstrategien und Therapieanpassungen zu Verfügung. Der BPI ist der Auffassung, dass hier eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach ärztlicher Maßgabe ermöglicht wurde, soweit dies im Rahmen einer randomisiert kontrollierten klinischen Studie umsetzbar ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Paradigmenwechsel in der Therapie der Myasthenia Gravis nach Aktualisierung der S2k-Leitlinieⁱ</u> Festzustellen ist, dass mit der Veröffentlichung der vollständig überarbeiteten S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome sich die Therapieempfehlungen grundlegend verändert haben. Für die Beurteilung einer Therapie stehen nun die Krankheitsaktivität und ein patientenindividueller Ansatz für die Entscheidung im Mittelpunkt. Damit sollen bei Patienten mit milder/moderater Krankheitsaktivität Steroide und/oder Azathioprin in der 1. Wahl eingesetzt werden. Für die Patienten mit (hoch-)aktiver (einschließlich therapierefraktärer) gMG werden ausschließlich zugelassene Wirkstoffe wie Ravulizumab, Eculizumab oder Efgartigmod (1. Wahl) empfohlen. Rituximab kann auch weiterhin bei Bedarf erwogen werden, ist jedoch off-label. Damit erscheint es nicht mehr gerechtfertigt, im zu bewertenden Anwendungsgebiet für Ravulizumab zwischen zwei Teilpopulationen zu unterscheiden. Unter Beachtung der aktualisierten Leitlinie ist nach Auffassung des BPI die gesamte Studienpopulation auf Basis der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CHAMPION von Ravulizumab für die Bewertung heranzuziehen. Die vorliegende Nutzenbewertung wird diesem Paradigmenwechsel nicht gerecht und eine erneute Bewertung erscheint angemessen.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung: Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigmod alfa Bezüglich der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Kommentierungen auf S. 23 und 24 verwiesen. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber einer Therapie mit Efgartigimod alfa oder Eculizumab für Erwachsene mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, treffen zu können. Darüber hinaus können überarbeitete Angaben zu den Patientenzahlen vorgelegt werden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Ravulizumab mit einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet.

ⁱⁱ Abrufbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms> (letzter Zugriff: 22.02.2023)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

<https://dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms> (letzter Zugriff: 22.02.2023)

5.10 Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. Ruck, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Stellv. Direktor, Klinik für Neurologie, HHU Düsseldorf sowie Univ.-Prof. Dr. Meisel, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Direktor, Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris®
Stellungnahme von	<i>Univ.-Prof. Dr. med. Tobias Ruck, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Stellv. Direktor, Klinik für Neurologie, HHU Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf</i> <i>Univ.-Prof. Dr. Andreas Meisel, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Direktor, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin</i> (für die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ (AWMF-Register Nr. 030/087); Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Ruck, Univ.-Prof. Dr. Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2023 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ravulizumab im neuen Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis veröffentlicht (1). Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) sowie als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG). <u>Notwendigkeit einer Stellungnahme</u> Die Myasthenia gravis stellt eine seltene Erkrankung der neuromuskulären Endplatte dar. Sie ist mit hochrelevanten Einschränkungen der Lebensqualität betroffener Patient*innen und zudem mit signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Bisherige therapeutische Strategien bestanden im Wesentlichen aus unspezifischen immunsupprimierenden Medikamenten, die mit relevanten Nebenwirkungen wie Endorganschäden (Leber- und Niereninsuffizienz) bzw. erhöhtem Malignomrisiko verbunden sind (2). Bei ca. einem Drittel der Patient*innen ist auch keine suffiziente Krankheitskontrolle (Einschränkung der Alltagsfunktion, Berufsunfähigkeit, erhöhtes Infektionsrisiko, Risiko von Exazerbationen	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Ruck, Univ.-Prof. Dr. Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Krisen, erhöhte Mortalität) mit diesen therapeutischen Prinzipien zu erreichen (3-6). Die genannten Therapiestrategien unterlagen in den letzten 10-20 Jahren keinen wesentlichen Innovationen, so dass neue Therapieoptionen aus ärztlicher Sicht dringend benötigt werden. In dieser Hinsicht werden unsererseits die aktuellen medikamentösen Neuentwicklungen zur Komplementinhibition sowie Modulation des neonatalen Fc-Rezeptors sehr begrüßt. Konkret bezogen auf Ravulizumab (Ultomiris®) sprechen die vorliegenden Daten aus der klinischen Studie (CHAMPION) sowie die bisherigen „real world“ Anwendungserfahrungen für einen bedeutenden patientenrelevanten Zusatznutzen in der Anwendung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patient*innen mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) (7). Im Folgenden nehmen wir zu spezifischen Punkten der IQWiG-Bewertung Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Ruck, Univ.-Prof. Dr. Meisel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: <u>Nicht-Berücksichtigung der zulassungsbegründenden Evidenz für die Nutzenbewertung</u> Kritisch ist anzumerken, dass das IQWiG in seiner Bewertung Teile der zulassungsbegründenden Evidenz ausgeschlossen hat. Laut IQWiG ist das Vorgehen des pU im Dossier nicht sachgerecht, da es fraglich sei, ob bei den Patientinnen und Patienten in der nicht refraktären Teilpopulation eine unzureichende Therapie fortgeführt wurde, oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung möglich gewesen wären. Aus unserer Sicht ist die Anmerkung des IQWiG, dass die Patient*innen der nicht-refraktären Teilpopulation a) zum Studieneinschluss nicht optimal therapiert waren, bzw. durch eine Optimierung der Therapie eine bessere Kontrolle der Symptomatik erreicht werden hätte können, aus folgenden Gründen nicht gerechtfertigt: 1. In der zulassungs- und nutzungsbewertungsrelevanten CHAMPION Studie wurde die Diagnose einer generalisierten	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Ruck, Univ.-Prof. Dr. Meisel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Myasthenia gravis im Mittel 10,7 Jahre (im Median 8,4 Jahre) vor Studieneinschluss gestellt (7). Entsprechend unserer Erfahrung sowie der Literatur erhalten bereits im ersten Jahr 80-90% der Patient*innen eine immunsuppressive Therapie (zusätzlich oder anstatt Kortikosteroiden) (8). In der klinischen Praxis erfolgt bei fehlender (ausreichender) Wirkung oder nicht-tolerablen Nebenwirkungen nach ein bis zwei Jahren die Umstellung vom Mittel der 1. Wahl (Azathioprin) auf ein Mittel der 2. Wahl (in der Regel Mycophenolat Mofetil). Diese beiden Standard-Langzeitimmunsuppressiva brauchen ca. 12 Monate bis zum Eintreten der möglichen Wirkung (siehe 2.). Es ist aus der praktischen Erfahrung sehr wahrscheinlich, dass die meisten Patient*innen über die lange Zeit von ca. 10 Jahren (s.o.) mit mindestens 2 Immuntherapeutika behandelt wurden und aufgrund von Nebenwirkungen oder Wirkungsverlust abgesetzt wurden. Dieser Punkt lässt sich allerdings nicht nachweisen, da im eCRF nur die eingesetzten Medikamente über die letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss erfasst wurden. Es muss daher und auf Grund des klinischen Schweregrades bei Studienbeginn davon ausgegangen werden, dass der überwiegende Teil der in die in CHAMPION Studie eingeschlossenen Patient*innen die möglichen Therapieeffekte	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Ruck, Univ.-Prof. Dr. Meisel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Standardtherapien inkl. Immunsuppressiva hinreichend ausgeschöpft wurden. Daher wären durch weitere Umstellungen der immunsuppressive Standardtherapie während der Studie keine oder allenfalls vernachlässigbare zusätzliche Therapieeffekte zu erwarten gewesen. 2. Erfahrungsgemäß ist ein „horizontaler“ Therapiewechsel (z. B. Wechsel von Azathioprin zu Mycophenolat Mofetil oder weitere off-label Optionen wie Ciclosporin A, Methotrexat, Rituximab) nur in Ausnahmefällen zu einer Optimierung der Krankheitskontrolle führt und dies insbesondere nur bei Verträglichkeitsproblemen und dadurch unzureichender Dosierung zu erwarten ist. Entsprechend liegt für diese Therapiewechsel keine wissenschaftliche Evidenz vor. Die Problematik der fehlenden hinreichenden Wirkung und Nebenwirkungen ist aus Real World Daten für diese Therapeutika bekannt (9). Daher sind horizontale Wechsel aufgrund von Wirksamkeitsproblemen und Nebenwirkungsproblemen zumindest nicht mehrfach angezeigt und entsprechen nicht mehr der modernen Myasthenie-Therapie (siehe auch aktuelle Therapie-Leitlinie) (10). Eine Therapieoptimierung ist dann in vielen Fällen nur durch den	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Ruck, Univ.-Prof. Dr. Meisel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rezidivierenden Einsatz von akuten Interventionstherapien (intravenöse Immunglobuline, Plasmaseparationsverfahren) bzw. einer Hochdosierung von Steroiden möglich, die aber aufgrund ihres Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofils nicht für die Langzeittherapie einer chronischen Erkrankung geeignet sind. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der zulassungsbegründenden Evidenz für die Nutzenbewertung	
	Anmerkung: <u>Kritik an der Definition der Refraktärität für die Quantifizierung der Patientenpopulation</u> 1. Es existiert aktuell keine einheitliche, international anerkannte Definition der Refraktärität einer Myasthenia gravis (6). 2. Aus unserer Sicht wurden die wichtigsten Charakteristika der Definition im Dossier angewendet. Daher kann auf dieser Basis die Population der therapierefraktären Patienten näherungsweise bestimmt werden. Zudem entsprechen die eingesetzten Charakteristika bzw. Stellenwerte für den Einsatz	Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen für die Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiven generalisierten Myasthenia gravis als Annäherung an die Zielpopulation des Anwendungsgebietes zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere da unklar ist, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere von der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Operationalisierung umfasst sind.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Ruck, Univ.-Prof. Dr. Meisel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Ravulizumab (wie auch des anderen modernen Immunmodulators Efgartigimod) in der Myasthenie-Therapie den Vorgaben der aktuellen S2k AWMF Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ (10). 3. Die Herleitung anhand des DMG Registers stellt aus unserer Sicht aktuell die bestmögliche Datenquelle zur Abbildung der Versorgungsrealität in Deutschland dar (11). Aufgrund der Datenstruktur des Registers ist die Definition von ≥ 2 ISTs zur Abgrenzung der refraktären von nicht-refraktären Teilpopulationen der Myasthenia gravis mit Hinzunahme des MG-ADL ≥ 6 (Einschlusskriterium der Zulassungsstudie) nach unserer Meinung robust und hinreichend valide. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Definition von Refraktärität.	Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung erhalten haben und keine der Operationalisierung entsprechenden Symptomatik aufwiesen, nicht bei der Berechnung berücksichtigt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1509, Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023.
2. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016;263(8):1473-94.
3. Dewilde S, Philips G, Paci S, Beauchamp J, Chiroli S, Quinn C, et al. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open*. 2023;13(1):e066445.
4. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol*. 2022;269(6):3050-63.
5. Nelke C, Stascheit F, Eckert C, Pawlitzki M, Schroeter CB, Huntemann N, et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):89.
6. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419832242.
7. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*. 2022;1(5).
8. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):428-35.
9. Zhang C, Bu B, Yang H, Wang L, Liu W, Duan RS, et al. Immunotherapy choice and maintenance for generalized myasthenia gravis in China. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(12):1241-54.
10. Wiendl H. MAea. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022.
11. Stascheit F, Grittner U, Hoffmann S, Mergenthaler P, Schroeter M, Ruck T, et al. Risk and course of COVID-19 in immunosuppressed patients with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2023;270(1):1-12.

5.11 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris®)
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (Janssen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 01. Februar 2023 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris®) des pharmazeutischen Unternehmers Alexion Pharma Germany GmbH (Alexion) veröffentlicht. Die vorliegende Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ravulizumab bezieht sich auf die Anwendung als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG). Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) erforscht im gegenständlichen Therapiegebiet den Wirkstoff Nipocalimab und nimmt in diesem Kontext die Möglichkeit einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung wahr. Nipocalimab wird derzeit als neue Therapieoption für verschiedene Autoimmunerkrankungen evaluiert, darunter auch die Indikation gMG (NCT04951622). Nipocalimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität die Bindungsstelle von Immunglobulin G (IgG) an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) besetzt und dadurch die Bindung von IgG stört. Janssen adressiert den folgenden Themenkomplex der Nutzenbewertung: • Infragestellen der Eignung der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studienergebnisse zur Studie CHAMPION zur Diskussion des Zusatznutzens in der Teilpopulation 1 aufgrund einer potenziell unzureichenden Versorgung des Kontrollarms.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (Janssen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>B. (Teilpopulation 1: Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver gMG, für die noch eine Standardtherapie infrage kommt)</i>	
Das IQWiG stellt die Eignung der vorgelegten Evidenz aus der Studie CHAMPION zur bewertungsrelevanten Teilpopulation 1 mit Verweis auf eine potenziell unzureichende Therapie im Kontrollarm in Frage. In der Konsequenz kommt das Institut zu dem Schluss, dass die Evidenz nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, da eine Verzerrung zugunsten der Intervention vorliegen könnte. Aus Sicht Janssens ist diese Schlussfolgerung des IQWiG nicht angemessen. Die Studie CHAMPION schließt Patientinnen und Patienten ein, die trotz Standardtherapie nach Maßgabe des Arztes weiterhin eine Symptomatik aufweisen. Als eine bestehende Symptomatik wird ein Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Gesamtskalenwert von mindestens 6 definiert. Dem Modul 4 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers ist zu entnehmen, dass für die Diskussion des Zusatznutzens der Teilpopulation 1 jene Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die in den vergangenen 12 Monaten trotz einer immunsuppressiven Therapie weiterhin symptomatisch waren (jedoch nicht als refraktär gelten) (1). Der European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) zu Ravulizumab unterstreicht, dass „<u>in spite of being treated with current standard of care</u> (Hervorhebung durch Janssen) [...] the patient population included in the trial showed a relevant disease burden.“ Dem EPAR ist auch zu entnehmen, dass grundsätzlich über die gesamte Studienpopulation der Studie CHAMPION nur ein randomisierter Patient zuvor keine gMG Behandlung erhalten hat (2).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (Janssen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weiterhin ist festzuhalten, dass sich aus den Ein- und Ausschlusskriterien keine Kriterien entnehmen lassen, die vor Einschluss in die Studie CHAMPION einer in der klinischen Praxis üblichen, adäquaten Therapie der Patientinnen und Patienten mit den genannten Optionen nach Maßgabe des Arztes entgegenstanden. Vielmehr wurden Patientinnen und Patienten gemäß Ausschlusskriterium von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn zu Screening oder zu einem Zeitpunkt vor der Randomisierung klinische Merkmale aufgetreten sind, die nach Ansicht des Prüfarztes auf eine myasthene Krise/ Exazerbation oder klinische Verschlechterung hindeuten (1). Aus Sicht Janssens ist es daher nicht angemessen, pauschal den Einschluss einer untertherapierten Patientenpopulation anzunehmen. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass Rescue-Therapien (wie bspw. hochdosiertes Kortikosteroid, Plasmaaustausch/ Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin (IVIg)) gemäß Protokoll auch in der randomisierten Therapiephase zulässig waren, wenn bei Patientinnen und Patienten eine klinische Verschlechterung festgestellt wurde, die nach Ermessen des Prüfarztes eine solche Intervention erforderlich macht (1, 2). Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist hierbei auch zu entnehmen, dass die primäre Wirksamkeitshypothese einen Vergleich von Ravulizumab als Zusatztherapie zur Standardbehandlung gegenüber einer Standardtherapie unabhängig der Gabe von Rescue-Therapie testet (1). Das bedeutet, dass ausweislich Wirksamkeitsanalysen vorliegen, bei denen Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Option hatten, falls erforderlich eine Rescue-Therapie aufgrund einer klinischen Verschlechterung zu erhalten. Im EPAR zu Ravulizumab wird das Ausmaß der während der	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (Janssen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
randomisierten Therapiephase der Studie CHAMPION möglichen (und erfolgten) Therapieanpassungen im Sinn einer Rescue-Medikation als Herausforderung für die Isolierung des Therapieeffekts von Ravulizumab thematisiert (2). Unter diesen Umständen, wie vom IQWiG vorgebracht, eine potenzielle Untertherapie des Kontrollarms anzunehmen und aus diesem Grund die vorliegende Evidenz als grundsätzlich ungeeignet zurückzuweisen, ist aus Sicht Janssens nicht sachgerecht. Auch unter Berücksichtigung der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart®) in der Indikation gMG (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-858) mit Beschlussfassung 16.02.2023 können die in der Studie CHAMPION angelegten Kriterien aus Sicht Janssens nicht dazu führen, dass die vorliegende Evidenz im Rahmen der Zusatznutzenbewertung zur Teilpopulation 1 mit Verweis auf eine potenzielle Unterversorgung des Kontrollarms unberücksichtigt bleibt. Nach Janssens Auffassung sind die Studien CHAMPION zum Wirkstoff Ravulizumab und ARGX-113-1704 (ADAPT) zu Efgartigimod alfa sowohl hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenkollektivs als auch mit Blick auf die Vorgehensweise bezüglich des Kontrollarms ähnlich (3, 4). Im Fall von Efgartigimod alfa kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Basis der Studie ADAPT zu dem Ergebnis, dass sich das Ausmaß des Zusatznutzens mit der Aussagesicherheit „Anhaltspunkt“ als „beträchtlich“ quantifizieren lässt (5). Janssen interpretiert die Nutzenbewertung zu Efgartigimod alfa dahingehend, dass – ungeachtet der Bewertung unter Orphan Drug Gesichtspunkten – die vorgelegte Studie ADAPT und damit auch die Operationalisierung der Therapie des Kontrollarms hinreichend geeignet ist, um evidenzbasierte Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen abzuleiten.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (Janssen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund der dargelegten Sachlage erachtet es Janssen als geboten, die zu Ravulizumab vorgelegte Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens heranzuziehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (Janssen)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Alexion Pharma Germany GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ravulizumab (Ultomiris®). Modul 4 A. Generalisierte Myasthenia gravis. Stand: 17.10.2022.* 2022 [abgerufen am: 22.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6209/2022_10_17_Modul4A_Ravulizumab.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/686052/2022. Assessment report. Ultomiris. International non-proprietary name: ravulizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004954/II/0026. 21 July 2022.* 2022 [abgerufen am: 22.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
3. argenx Germany GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Efgartigimod alfa (Vyvgart®). Modul 4 A. Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie. Stand: 31.08.2022.* 2022 [abgerufen am: 22.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6020/2022_08_31_Modul4A_Efgartigimod_alfa.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Efgartigimod alfa. Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2022.* 2022 [abgerufen am: 22.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6022/2022-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Efgartigimod-alfa_D-858.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). Vom 16. Februar 2023.* 2023 [abgerufen am: 22.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ravulizumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. März 2023

von 10:59 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Emmermann

Herr Dr. Hoernes

Frau Dr. Salmen

Herr Dr. Brand

Angemeldeter Teilnehmender für das **HELIOS Hanseklinikum Stralsund, Neurologische Klinik und Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation:**

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldeter Teilnehmender für die **HHU Düsseldorf:**

Herr Prof. Dr. Ruck

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité:**

Herr Prof. Dr. Meisel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Veit

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Marcelli

Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Argenx Germany GmbH:**

Herr Dr. Derwand

Herr Wolff

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Dr. Posevitz-Fejfar

Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **UCB Pharma GmbH:**

Frau Bleilevens

Frau Schneider

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Cebulla

Herr Frosien

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir sind noch 30 Sekunden zu früh; aber wenn ich mir die Teilnehmerliste anschau, glaube ich, wir können beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir haben wieder Montag, das heißt Anhörungen. Jetzt ist das die Anhörung zu Ravulizumab und einem neuen Anwendungsgebiet, der Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Alexion Pharma Germany, und zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmer Argenx Germany, Roche Pharma, Janssen-Cilag, Merck Healthcare Germany und UCB Pharma, als Kliniker in einer gemeinsamen Stellungnahme Herr Professor Dr. Ruck von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Herr Professor Dr. Meisel von der Charité hier in Berlin, Herr Professor Dr. Magnus vom UKE in Hamburg und Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hansekllinikum in Stralsund Stellung genommen haben. Verbandsstimmungen haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie abgegeben.

Ich muss jetzt, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Alexion Pharma Germany, sind Frau Emmermann, Herr Dr. Hoernes, Frau Dr. Salmen und Herr Dr. Brand anwesend. Auch Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hansekllinikum Stralsund, Herr Professor Dr. Ruck aus Düsseldorf und Herr Professor Dr. Meisel von der Charité sind zugeschaltet. Herr Veit vom BPI, Herr Bussilliat vom vfa, Herr Marcelli und Herr Dr. Flacke von Roche, Herr Dr. Derwand und Herr Wolff von Argenx, Frau Dr. Posevitz-Fejfar und Frau Giesl von Merck, Frau Bleilevens und Frau Schneider von UCB, Frau Cebulla und Herr Frosien von Janssen sind ebenfalls anwesend.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Alexion? – Frau Emmermann, bitte schön.

Frau Emmermann (Alexion Pharma Germany): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst würde ich uns gerne vorstellen. Meine Kollegin Frau Dr. Salmen ist bei Alexion im Bereich Market Access für die Neurologie zuständig, Herr Dr. Hoernes ist Medical Advisor im Bereich der Neurologie, und Herr Dr. Brand unterstützt uns bei methodischen Fragestellungen. Mein Name ist Antje Emmermann, und ich leite den Bereich Market Access bei Alexion.

Es gibt zwei gute Nachrichten für betroffene Patientinnen und Patienten mit Myasthenie. Zum einen wurden die lang erwarteten, grundlegend überarbeiteten Leitlinien für die Behandlung der Myasthenie am 1. Februar veröffentlicht. Hier hat ein wegweisender Richtungswechsel stattgefunden. Die Leitlinien gehen vom Patienten aus und stellen die individuelle Krankheitskontrolle, die sich nach der Krankheitsaktivität richtet, in den Mittelpunkt der Therapieentscheidung. Das Behandlungsziel ist eine deutliche Symptom- und Krankheitskontrolle, die zu einer Wiederherstellung von Alltagsfunktionen und einem möglichst uneingeschränkten Leben führen soll.

Die Leitlinien geben eine neue Systematik und damit verbundene Therapieempfehlungen für den deutschen Versorgungskontext vor. Das neue Therapieschema unterteilt die Patienten mit generalisierter Myasthenie in zwei Gruppen: zum einen Patienten mit milder und moderater Krankheitsaktivität, zum anderen Patienten mit hochaktiver – inklusive therapierefraktärer – Myasthenie. Eine Differenzierung zwischen „hochaktiv“ und „refraktär“ findet entsprechend nicht mehr statt. Für Patienten mit milder und moderater Krankheitsaktivität und -schwere werden als verlaufsmodifizierende Basistherapie Glukokortikoide und/oder Azathioprin oder Medikamente im Off-Label-Use empfohlen. Im

Gegensatz dazu soll bei Patienten mit hochaktiver Myasthenie und positivem Azetylcholinrezeptor-Antikörperstatus früh eine verlaufsmodifizierende Therapie ausschließlich mit den drei neuen und spezifisch zugelassenen Therapien, den Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab bzw. dem FcRn-Modulator Efgartigimod alfa, als Therapie der ersten Wahl erfolgen.

Und das ist die weitere positive Nachricht: Durch die Zulassung neuer, innovativer und spezifischer Arzneimittel ist in dieser Gruppe ein patientenzentrierter und evidenzbasierter Therapiestandard etabliert worden. In dieser Patientengruppe werden also zweckmäßig nur drei zugelassene Therapien zusätzlich zur Basistherapie eingesetzt. Entsprechend besteht nun auch die Notwendigkeit, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab anzupassen. Es ist davon auszugehen, dass Ravulizumab leitliniengerecht insbesondere bei den behandlungsbedürftigen Patienten mit hochaktiver Myasthenie eingesetzt wird. Somit stellen diese auch unsere Zielpopulation dar.

Bei der Myasthenie handelt es sich um eine seltene chronische Autoimmunerkrankung, welche zu einer schweren und über den Tages- sowie den Krankheitsverlauf hinweg fluktuierenden Muskelschwäche führt. Diese Muskelschwäche kann das Alltagsleben und die Lebensqualität maßgeblich einschränken. Hinzu kommen mögliche Exazerbationen und lebensbedrohliche myasthene Krisen. Schon eine Verbesserung um einen Punkt im patientenberichteten MG-ADL kann spürbare Auswirkungen auf den Alltag von Patienten haben. Das Ziel ist also eine möglichst kontinuierliche und sichere Kontrolle dieser Fluktuationen sowie eine Dosisreduktion der zumeist initial verwendeten Glukokortikoide, die insbesondere bei längerem Einsatz mit starken Nebenwirkungen assoziiert sind. Ein rascher Wirkeintritt ist im Vergleich zu der monate- bis jahrelangen Wirklatenz von nichtsteroidalen Immunsuppressiva wünschenswert.

Vor diesem Hintergrund bietet Ravulizumab Patienten mit Myasthenie innerhalb einer Woche eine langanhaltende, kontinuierliche Krankheitskontrolle, die sich über den Verlauf der Zulassungsstudie noch weiter verbesserte. Das verlässlich planbare achtwöchige Behandlungsintervall mit einer individuell körpergewichtsbasierten Dosierung bietet deutliche Vorteile für die Patienten: Es sind lediglich sechs bis sieben Infusionen im Jahr notwendig.

Über einen für eine chronische Krankheit angemessenen Zeitraum von vollen 26 Wochen zeigt Ravulizumab in der Zulassungsstudie valide Daten für die Patientenpopulation mit primär hochaktiver und therapierefraktärer Myasthenie. Es zeigten sich eine stabile Krankheitskontrolle und patientenrelevante und statistisch signifikante Vorteile in der krankheitsspezifischen Symptomatik, gemessen unter anderem anhand des MG-ADL und des QMG. In die randomisiert kontrollierte Zulassungsstudie wurden insgesamt 175 stabil eingestellte Patienten eingeschlossen, wie es bei Studien für chronische Erkrankungen üblich ist. Die Diagnosestellung lag bei diesen Patienten im Mittel bereits zehn Jahre zurück, sodass die Basistherapie bereits voll ausgeschöpft war. Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung durch den Studienarzt war möglich und wurde tatsächlich auch bei jedem vierten Studienpatienten im Verlauf der klinischen Studie vorgenommen. Die Dosis der Glukokortikoide unter Ravulizumab konnte in der offenen Extensionsphase über 60 Wochen reduziert werden. In einem validen indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab nach Bucher über den Brückenkompator Placebo auf Basis der uns vorliegenden individuellen Patientendaten zeigten beide eine vergleichbare Wirksamkeit, insbesondere in den patientenrelevanten Endpunkten MG-ADL und QMG.

Die Sicherheit von Ravulizumab wurde mittlerweile bei etwa 900 Patienten in Phase-3-Studien in verschiedenen Indikationen eindrucksvoll demonstriert. Bei der Behandlung der Myasthenie sind durch Ravulizumab als Zusatztherapie zur Basistherapie keine weiteren Sicherheitssignale beobachtet worden.

Zusammenfassend möchte ich für die Diskussion festhalten, dass für Ravulizumab über 26 Wochen nachgewiesen wurde, dass es ein planbares und verlässliches Therapieregime mit wenigen Infusionen pro Jahr bietet. Für die Patienten bedeutet eine schnelle und kontinuierliche Krankheitskontrolle, dass Fluktuationen und potenziell lebensbedrohliche myasthene Krisen verhindert werden können. Der Alltag der Patienten ist weniger eingeschränkt. Gemäß den neuen Leitlinien profitieren nun Patienten mit hochaktiver inklusive refraktärer Myasthenie von einer neuen, evidenzbasierten Therapieoption, basierend auf dem bewährten Prinzip der Komplementinhibition.

Damit möchte ich zunächst schließen und bedanke mich bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung der Diskussion von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. Sie haben ja bereits darauf hingewiesen, dass zu Beginn des Jahres die Aktualisierung der S2k-Leitlinie veröffentlicht worden ist und dass sich die Therapieempfehlung nunmehr primär nach Krankheitsaktivität und -schwere errichtet. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Welche Patientinnen und Patienten kommen noch für eine Standardtherapie infrage? Welche Faktoren sind dann ausschlaggebend, um einen weiteren Wirkstoff wie beispielsweise Ravulizumab hinzuzufügen?

Und dann habe ich noch eine zweite Frage. Unter der hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis wird die therapierefraktäre Erkrankung subsumiert. Was unterscheidet die therapierefraktären und nicht therapierefraktären Patientinnen und Patienten in diesem Patientenkollektiv? Gibt es da Anhaltspunkte oder Werte, anhand derer das bestimmt werden kann?

Das wären Fragen, die ich einfach mal generell an Herrn Sieb, an Herrn Ruck und an Herrn Meisel stellen würde. Wer möchte dazu was sagen? – Herr Professor Dr. Sieb, bitte.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Ich kann dazu gerne aus der Sicht einer neurologischen Abteilung, die in einen Schwerpunktversorger eingebunden ist, beginnen. Wir haben aufgrund des Interesses sehr viele Myasthenie-Patienten. Wir glauben eigentlich, dass denjenigen Patienten, die tatsächlich durch die Myasthenie bedroht sind, mit einem frühzeitigen Einsatz neuer Therapiemethoden entscheidend geholfen werden kann. Das sind also wirklich die hochaktiven.

„Therapierefraktäre Myasthenie“ ist eigentlich ein Begriff, der erst mit der Zulassung von Soliris in die klinische Versorgung gekommen ist. Therapierefraktär heißt ja, mindestens ein Jahr zuzuwarten, und das ist gerade für Patienten mit erheblicher Myasthenie, mit dem Risiko, in die myasthene Krise, das heißt in die lebensbedrohliche Situation, hineinzukommen, ein großes Problem. Deswegen sind wir froh, diese Therapieoptionen mit den neuen Leitlinien – ich gehöre zu den Mitautoren – frühzeitig einsetzen zu können.

Der große Nachteil der bisherigen oralen Immunsuppressiva ist, dass es lange Monate dauert, bis tatsächlich eine Wirkung eintritt. Das haben wir mit Steroiden überbrücken müssen, teilweise eben auch mit wirklich fatalen Problemen. Ich kenne eine Reihe von Myasthenie-Patienten, bei denen dann die Wirbelkörper-Sinterungsfrakturen das eigentliche Problem sind und gar nicht mehr die Myasthenie. Wir behandeln die Myasthenie jetzt seit 50 Jahren im Wesentlichen mit Azathioprin und mit Steroiden und sind froh, dass da jetzt wirklich Änderungen anstehen und dass mit den Leitlinien wirklich klare Koordinaten gesetzt werden, die eine rasche Besserung bei den Patienten erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Herr Ruck.

Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf): Vielleicht kann man zur Unterscheidung von refraktär und nicht refraktär noch ergänzen, dass letztendlich standardmäßig alle Patienten natürlich auch weiterhin mit den klassischen Immunsuppressiva behandelt werden und wir Ravulizumab und auch die weiteren neuen Alternativen letztendlich als Add-on-Therapien sehen und genau so auch verstanden wissen wollen. 80 Prozent der Patientinnen und

Patienten sprechen gut auf die Standardtherapie an. Das heißt also, sie reicht in den meisten Fällen tatsächlich aus, um die Krankheit zu kontrollieren.

Wir wissen von einigen Patientinnen und Patienten, die schon zu Beginn eine sehr hohe Krankheitsaktivität zeigen, vielleicht mit einer myasthenen Krise aufgenommen werden, lange auf der Intensivstation behandelt werden, dass wir hier schon sehr frühzeitig mit den Add-on-Therapien beginnen müssen, um die Erkrankung überhaupt kontrollieren zu können, um die Patienten teilweise auch unabhängig von den Akuttherapien – Plasmapherese, Kortikosteroide – überhaupt wieder von der Intensivstation, von der Beatmungspflichtigkeit loszubekommen. Da werden für uns auch neue Behandlungsoptionen eröffnet. Das deutet nun mal ganz eindeutig auf die Notwendigkeit dieser neuen Therapieoptionen hin, um insbesondere im hochaktiven Bereich die Erkrankung kontrollieren und tatsächlich Mortalität verhindern zu können, sodass wir diese neuen Optionen sehr begrüßen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Ergänzungen, Herr Professor Meisel?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Das meiste ist natürlich gesagt worden. Ich würde es gerne kurz von der anderen Seite aufziehen. Der Begriff der Therapierefraktärität ist im Prinzip ja – in Anführungszeichen – eine „Narbe“, die dadurch entstanden ist, dass wir mit den Standards einfach nicht effektiv behandeln konnten. Das ist dadurch aufgehoben worden, dass wir spätestens mit dem REGAIN-Trial, also mit Eculizumab, gesehen haben, dass die Patienten eben doch Responder sind. Ich sage das, damit klar ist: Dieser Begriff hat sich überholt und spricht, wie gesagt, nur dafür, dass die Standards nicht ausreichend waren.

Die Frage, die jetzt von den Kollegen gestellt worden ist, war: Wie lang muss ein Patient warten, bevor eine effektive Therapie da ist? – Man muss sich von der anderen Seite annähern und die Frage stellen: Welche Therapien sind wie wirksam? – Klar ist, dass Pyridostigmin als symptomatische Therapie weiterhin einen wesentlichen Stellenwert für viele Patienten hat, aber eben nicht ausreichend im Hinblick auf den Therapieeffekt ist und in höheren Dosierungen natürlich auch Nebenwirkungen hervorruft, die dann nicht mehr tolerabel sind. Steroide werden sicher auch in Zukunft einen gewissen Stellenwert haben, vor allen Dingen für die Patienten, die leichter betroffen sind, oder aber die, die stärker betroffen, gute Responder und danach leicht einzustellen sind. Es ist im Moment aber noch nicht genau absehbar, wie sich das in Zukunft gestalten wird. Die Langzeitimmunsuppressiva – darauf haben die Kollegen schon hingewiesen – brauchen eben lange, bevor sie wirken. Wir haben dort eigentlich nur aus der praktischen Erfahrung gute Daten; denn die Studienlage – so man sie denn auswerten kann – spricht ja eindeutig dafür, dass die Medikamente erst nach sechs, neun, zwölf Monaten oder später wirken, wenn überhaupt. Das Gleiche gilt für die Thymektomie, die insbesondere bei den Patienten einen Stellenwert hat, die jetzt hier bei der Zulassung von Ravulizumab eine Rolle spielen. – Das ist mein letzter Punkt.

Ihre erste Frage, welche Patienten wir meinen, würde ich erst mal beantworten, indem ich sage, welche wir hier nicht meinen. Das sind die, die im Grunde genommen seronegativ sind, die den Acetylcholinrezeptor-Antikörper also nicht haben, die den MuSK- oder LRP4-Antikörper haben. Das wird sich pathophysiologisch in Zukunft wahrscheinlich noch etwas anpassen. Aber so, wie es im Moment ist, ist die Zulassung ja für die circa 70 bis 80 Prozent großen Gruppe der Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Patienten. Und die Zulassung wird generalisiert, die okuläre Myasthenia gravis rausgenommen, obwohl nach den Subdomänenanalysen die Okulären wahrscheinlich auch profitieren würden. Mit der Zulassung haben wir jetzt im Prinzip eine relativ große Gruppe, die natürlich nicht alle umfasst. Wie die Kollegen gesagt haben, behandeln wir vor allen Dingen die sogenannte hochaktive Verlaufsform und stellen diese je nach Schweregrad der Erkrankung – darauf bezieht sich auch die Definition von hochaktiv – ein, wobei der Krankheitsverlauf, wie hier schon mehrfach

erwähnt worden ist, hochheterogen ist und wir uns im Moment jeden einzelnen Patienten dahin gehend anschauen müssen, zu welchem Zeitpunkt wir sinnvollerweise einsteigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Duszka, GKV-SV. Bitte schön.

Frau Duszka: Ich würde gerne näher auf die Ausführungen der Kliniker eingehen. Sie sagten, dass sich der Anteil der Refraktären verändern wird. Welchen Anteil machen die beispielsweise vom pharmazeutischen Unternehmer definierten refraktären Patientinnen und Patienten aktuell in der Versorgung aus? In der Studie war diese Patientenpopulation mit circa 60 Prozent vertreten. Dazu würden wir gerne Ihre Einschätzung hören. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Wer möchte und kann?

Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf): Ich kann dazu gerne einsteigen, weil ich schon erwähnt hatte, dass wir tatsächlich 80 Prozent mit den Standardtherapien – darin sind Pyridostigmin, Thymektomie plus Kortikosteroide, die klassischen Immunsuppressiva, einbezogen – sehr gut kontrollieren können, sodass bei 20 bis 30 Prozent eine Add-on-Therapie benötigt wird. Das variiert je nach Zentrum; wenn wir jetzt bei den Niedergelassenen schauen, wird sich das Verhältnis ändern. Bei uns in den Schwerpunktzentren ist das Verhältnis natürlich etwas in die Richtung dieser therapierefraktären Fälle gebiased. Aber im Mittel, wenn man über all diese Szenarien hinwegschaut, werden es 20 bis 30 Prozent der Patientinnen und Patienten sein, die eine Add-on-Therapie anhand der aktuellen Leitlinie benötigen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruck. – Herr Meisel.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich würde gerne nur kurz etwas ergänzen. Ich stimme dem zu. Die Frage ist, von welchen 20 bis 30 Prozent wir reden, worauf sich dieser Anteil also bezieht. Soweit ich die Zahlen kenne, reden wir, je nachdem, ob wir Krankenkassendaten auswerten, von ungefähr 25.000 bis 30.000 Myasthenie-Patienten deutschlandweit. Nach den Daten, die wir aus der groben Prävalenzabschätzung haben, liegen wir bei eher 15.000 bis 16.000; das würde zu dem europäischen Schnitt passen. Dann ist die Frage – den Punkt hatte Herr Ruck ja schon gemacht –, wen wir in den Zentren sehen. Die meisten Daten basieren auf unserem Myasthenie-Register, in dem wir 2.000 Patienten erfasst haben. Das ist wahrscheinlich dadurch gebiased, dass die Zentren eher schwere Fälle sehen. Durch diesen Bezug auf die Gesamtpopulation – bezieht man sich jetzt auf 30.000, 16.000 oder vielleicht sogar weniger? – ist nicht ganz klar, ob wir dann am Ende bei 30, 20 oder vielleicht nur bei 15 oder 10 Prozent der Gesamtpopulation liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekllinikum Stralsund): Dazu ist von meiner Seite zu sagen, dass es ja nicht um alle Myasthenie-Patienten geht. Es geht nicht um diejenigen mit einer okulären Myasthenie; es geht nicht um diejenigen, die einen anderen Immunprozess haben, das heißt keinen Immunprozess gegen den Azetylcholinrezeptor. Diejenigen und Patienten mit Anti-MuSK kommen eben auch für eine komplementgerichtete Therapie nicht infrage. Ich würde diese 10 bis 20 Prozent also auf die Gesamtheit der Myasthenie-Patienten beziehen. Die Therapie mit Ravulizumab bezieht sich aber eben nur auf einen Teil dieser Myasthenie-Patienten. Ich würde schätzen, dass vielleicht 5 bis 10 Prozent aller Patienten mit einer generalisierten Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie für eine Therapie mit den neuen Therapieoptionen einschließlich Ultomiris infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sieb. – Jetzt hat sich Herr Professor Meisel noch mal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Die Frage haben Sie auf die Therapierefraktären bezogen. Insofern ist jetzt trotzdem die Frage, von welcher Population wir insgesamt reden; das geht natürlich darüber hinaus. Und wenn wir uns den Anteil der Patienten anschauen, die nicht zufriedenstellend eingestellt sind, dann liegen wir deutlich höher. Wir wissen sowohl dank

internationaler Daten als auch eigener Daten aus dem Register, dass der Anteil der Patienten, die in einem nicht akzeptablen Zustand sind – das ist wesentlich eine Patientensicht, muss man dazusagen –, in der Größenordnung von 50 Prozent liegt, bei 40 bis 50 Prozent. Das bezieht sich jetzt auf die Antikörper; das muss man sehen. Das gilt aber für alle, und der Anteil ist an der Stelle deutlich höher. Es spielt keine so große Rolle, ob die Patienten zwei Jahre oder eher länger im Krankheitsverlauf sind, weil es in jedem Fall dafürspricht, dass wir doch für relativ viele Patienten keine zufriedenstellende Einstellung sowohl im frühen als auch im späten Verlauf der Erkrankung schaffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Frau Duszka, Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Duszka: Erst mal beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Engelhardt: Guten Tag! Vielen Dank für Ihre Ausführungen bis jetzt. Ich habe das so verstanden, dass Ravulizumab jetzt überwiegend bei den Patienten mit hoher Krankheitsaktivität inklusive Refraktärer eingesetzt wird. Wir bräuchten hier Ihre Einschätzung dazu, ob der Stellenwert dieses Wirkstoffs ähnlich wie der von Efgartigimod und auch Rituximab ist. Letzteres ist besonders wichtig, weil es Off-Label ist. Welche Rolle spielt Rituximab noch in der Behandlung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Engelhardt. – Wer von den drei Klinikern möchte?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich kann anfangen. Per Zulassung ist klar, dass Efgartigimod und Ravulizumab um die gleiche Patientengruppe – in Anführungszeichen – „buhlen“. Das ist jetzt vielleicht die falsche Formulierung dafür; aber klar ist, dass beides die gleiche Patientengruppe adressiert. Der Unterschied zwischen dem einen und dem anderen Medikament bezüglich ihres Stellenwerts ist für uns – zumindest für mich; ich sage das mal so vorsichtig – nicht über die Wirkung und auch nicht über die Nebenwirkungen zu messen, soweit wir das aus Studienteilnahmen und auch aus der praktischen Erfahrung wissen. Beide sind sichere Medikamente.

Es wird sich wahrscheinlich eher über das Applikationsschema entscheiden; denn da gibt es Unterschiede bei den Patienten. Man muss dazu sagen, dass Efgartigimod ja in einem Therapiezyklus, an Tag 0, 7, 14 und 21, gegeben wird und die Verbesserung in der Regel rasch eintritt. Dann wird im weiteren Verlauf die Symptomatik wiederkehren; aber unklar ist, wann. Und dann wird der nächste Zyklus begonnen. Das ist bei Ravulizumab anders. Hier haben wir die regelmäßige Gabe alle zwei Monate. Das ist für die Patienten – in Klammern: auch für uns – schon ein Unterschied. Dann sind es Infusionstherapien. Darüber wird man Unterschiede sehen, aber nicht in der Wirkung. Wir brauchen beide Möglichkeiten für die Patienten.

Zu Rituximab. Wenn ich jetzt kurz ein bisschen weiter aushole, würde ich sagen, Rituximab ist wahrscheinlich für die MuSK-positive Myasthenie, die hier ja nicht zur Diskussion steht, eine sehr wirksame Medikation; deshalb klammere ich es jetzt mal aus. Auch da haben wir keine randomisierte Studie. Für die Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positive Myasthenie haben wir jetzt eine Studie, den RINOMAX-Trial, der in Schweden gemacht worden ist. Die Schweden setzen, wie auch bei der MS, sehr frühzeitig Rituximab ein. Das ist uns in Deutschland, sage ich mal so salopp, verbaut worden, weil wir hier eben erst nach vielen Nachfragen bei einzelnen Patienten möglicherweise die Kostenübernahme hatten, Studien natürlich auch nicht gemacht worden sind – das muss man dazusagen –, es aber auch, soweit ich weiß, noch keine Signale gab, dass Rituximab zur Zulassung kommen könnte. Kurz und gut: Rituximab steht bei uns weit hinten. Die skandinavische RINOMAX-Studie – so ist sie designt – spricht dafür, dass ein sehr frühzeitiger Einsatz bei der Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven

Myasthenie sinnvoll sein kann. Die Studie war im primären Endpunkt mit ungefähr 225 Patienten zwar positiv; aber da gibt es ein paar Endpunkte, für die die Konsistenz der Daten nicht wahnsinnig hoch ist. Es bräuchte eine größere Studie.

Aber ich sage es jetzt vielleicht mal von der anderen Seite: Klar ist, dass der B-Zell-therapeutische Ansatz, der plasmazelltherapeutische Ansatz für die Zukunft eine ganz wichtige Therapie ist. Da laufen Studien, die für uns hochrelevant sind. Aber– das ist mein letzter Punkt – sowohl der Neonataler-Fc-Rezeptor-Ansatz als auch der C5-Komplement-Ansatz arbeiten ja an der Endplatte, also einem anderen Compartment. Es ist für uns wichtig, das zu haben. Auf der anderen Seite sind Therapien wie Rituximab ja am Anfang der Erkrankung wichtig, in dem Sinne, dass sie die Immunität sozusagen manipulieren. Es ist für uns extrem wichtig, beide Therapieverfahren, beide Therapie-Targets oder Compartments zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Ergänzungen von den anderen? – Ich sehe Herrn Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Ich kann als jemand, der sich jetzt aus Mecklenburg-Vorpommern zugeschaltet hat, nur noch einmal betonen, dass die Anwendung bei Ravulizumab einfacher ist. Aufgrund des Infusionsrhythmus ist die Therapie leichter in Regionen, die nicht Metropolregionen sind, durchführbar. Rituximab ist nach unserer Erfahrung hochwirksam bei der Anti-MuSK-positiven Myasthenie. Wir haben das Problem, dass die Zulassung fehlt. Wir haben auch das Problem, dass mit der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie gegebenenfalls auch bei Myasthenie-Patienten eine lebensbedrohliche Therapiekomplication möglich ist. Es laufen Studien, die entsprechend auf eine B-Zell-Depletion ausgerichtet sind, beispielsweise mit einem CD19-Antikörper. Ich denke mir, dass die B-Zell-Depletion in einigen Jahren ein ganz klares therapeutisches Ziel sein wird und Rituximab für manche Myasthenie-Patienten nach wie vor eine Option sein wird, bis die Zulassung der neuen Therapieoptionen tatsächlich kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Gibt es von Ihnen, Herr Ruck, noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf): Ja. Natürlich keine extremen oder wesentlichen; ich kann die Vorredner nur unterstützen. – Efgartigimod und Ravulizumab würden wir im aktuellen Therapiealgorithmus tatsächlich als gleichwertig betrachten. Efgartigimod ist vielleicht in der weiteren Anwendung im Umgang etwas komplizierter; das wird sich aber ehrlicherweise in der klinischen Erfahrung noch herausstellen. Man kann hier vielleicht Parallelen zu den Immunglobulin-Infusionen sehen, die wir ja auch schon lange Zeit regelhaft anwenden und für die wir eben auch krankheitsaktivitätsbezogen die Intervalle definieren.

Was man zur Vorbereitung sagen kann: Ravulizumab ist da mit der Meningokokken-Impfung vielleicht etwas komplizierter. Auch das alles ist beherrschbar und kontrollierbar, stellt uns in Einzelfällen aber doch vor gewisse Herausforderungen.

Zu Rituximab wollte ich noch kurz sagen, dass die beste Evidenz zumindest in diesen frühen Erkrankungsphasen zu sehen ist. Für die therapierefraktären Verläufe gibt es sehr viele Fallserien und Beobachtungsserien, die eben sehr unterschiedlich ausfallen und auf keinen eindeutigen Effekt hinweisen. Wir hier in Deutschland hatten gemeinsam mit Herrn Meisel in einer Kohorte von 800 Patienten eine Untersuchung dazu gemacht und Eculizumab und Rituximab genau in dieser therapierefraktären Subkohorte verglichen. Da sieht man tatsächlich relativ eindeutig, dass in dieser Population unter Eculizumab sehr viel häufiger der von Herrn Meisel vorhin schon angesprochene Patient Acceptable Symptome State erreicht werden kann. Das ist also wieder die Patientensicht. Hier kann letztendlich ein Status erreicht werden, der den Patientinnen und Patienten im Wesentlichen ein normales Leben ermöglicht. Das weist damit auch darauf hin, dass Rituximab gerade in dieser Subpopulation im Moment wahrscheinlich nicht die beste Wahl ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Frau Engelhardt, ist die Frage beantwortet? – Dann als Nächste Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Und zwar haben wir ja eine zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Patientengruppe bestimmt. Da wollte ich Sie jetzt fragen, ob ich es richtig verstanden habe, dass die Patientengruppe so, wie sie bezeichnet ist, nicht mehr korrekt bezeichnet ist. Wir haben ja gesagt, in der Gruppe 2 sind Anti-AChR-Antikörper-positive Erwachsene mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. Habe ich es richtig verstanden, dass das zu kurz greifen würde und man das mit „hoher Aktivität“ bezeichnen müsste, inklusive therapierefraktärer Patienten?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Das ist die neue Definition; das ist richtig. Aber richtig ist auch: Sie können den Begriff der Therapierefraktärität natürlich auf einzelne Therapien beziehen. Ein Patient, der vor, sagen wir mal, drei Jahren eine Thymektomie hatte, Azathioprin, Steroide und Pyridostigmin bekommen hatte und nicht ausreichend gut eingestellt ist, ist für die Therapie refraktär. Das macht diesen Begriff so schwierig. Deshalb haben wir gesagt, dass es darum geht, ob die Krankheit noch aktiv ist. Das können wir in der Klinik ja quasi messen. So ist diese Umlabelung oder die neue Definition entstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. – Ich hätte noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie wir jetzt gerade auch von den Klinikern gehört haben, ist das Medikament Ravulizumab ja auch eher dann anzuwenden, wenn es sich um Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität handelt. Dann wird unter anderem – oder wurde zumindest zum Zeitpunkt Ihrer Zulassungsstudie – auch Eculizumab angewendet. Sie haben in Ihrer Studie ja – in Anführungszeichen – „nur“ die Standardtherapie eingeschlossen. Jetzt die Frage: Warum gab es da keine Studie mit Eculizumab – in diesem Bereich ist es ja eigentlich anzusiedeln –, und ist da eine geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann das für den pU beantworten? – Herr Hoernes.

Herr Dr. Hoernes (Alexion Pharma Germany): Danke für Ihre Frage. Um eine Nichtunterlegenheitsstudie mit Eculizumab und Ravulizumab durchzuführen, hätte es ungefähr 3.200 Patienten pro Arm benötigt. Das war in diesem Setting schlicht nicht durchführbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Das heißt, es ist in diesem Therapiesegment auch nichts geplant, auch nicht gegen das neue Präparat, das jetzt gerade auf den Markt gekommen ist, Efgartigimod? Da ist also auch keine Studie geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hoernes?

Herr Dr. Hoernes (Alexion Pharma Germany): Hier ist keine Studie geplant. – Aber meine Kollegin Frau Emmermann hat sich im Chat gemeldet. Vielleicht möchte sie ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion Pharma Germany): Ich wollte darauf hinweisen, dass zurzeit eine Studie bei Kindern mit Myasthenie läuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, sonst aber nichts. – Frau Bickel, ist das okay? – Alles klar. Wer hatte sich noch gemeldet? – Frau Duszka, bitte.

Frau Duszka: Ich hätte zwei Anfragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Mein erstes Anliegen betrifft die Patientengruppe A. Mit den vorliegenden Daten zur Vor- und Begleittherapie für die Gesamtpopulation ist es nicht wirklich möglich, zu beurteilen, inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie für die nicht refraktären Patientinnen und Patienten in der Fragestellung umgesetzt ist. Und auch mit der Stellungnahme wurden die Daten nicht nachgereicht. Wir möchten Sie daher bitten, die Daten der Teilpopulation nachzureichen, um beurteilen zu können, ob die zVT umgesetzt wurde.

Die zweite Anfrage bezieht sich auf Patientengruppe B. Sie haben ja den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vorgelegt, allerdings mit der gesamten Studienpopulation der Studie CHAMPION. Warum wurde die Studienpopulation herangezogen und nicht die als refraktär identifizierten Patientinnen und Patienten? Können Sie den Vergleich mit der Patientenpopulation der Fragestellung B vorlegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu was sagen? – Herr Brand.

Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany): Guten Tag! Ich beantworte zunächst gerne Ihre letzte Frage. Zunächst einmal sehen wir ja, wie bereits eingangs erwähnt wurde, eine neue Segmentierung der Erkrankung Myasthenia gravis, sodass wir eine Einteilung in refraktäre und nicht refraktäre Patienten gar nicht mehr vorliegen haben, sondern eben, wie bereits erwähnt, eine Segmentierung in Patientenkollektive, die mild und moderat erkrankt sind, und solche, die eine hochaktive Erkrankung aufweisen. Wir haben den indirekten Vergleich – da kann ich in die Beantwortung vor allen Dingen Ihrer zweiten Frage einsteigen – von Eculizumab gegen Ravulizumab basierend auf den gesamten Studienpopulationen so durchgeführt, weil wir eine relativ hohe Ähnlichkeit zwischen den Patienten beider Studienpopulationen gesehen haben. Beide Patientengruppen waren im Grunde genommen hochaktiv, und es gab lediglich geringe Einschränkungen bezüglich der Einschlusskriterien, sodass wir hier sämtliche Patienten einschließen konnten, die eine hochaktive Erkrankung vorwiesen. Mittels der Adjustierung nach Inverse-Propensity Weighting konnten wir gegen diese geringen Unterschiede in den Baseline-Charakteristika adjustieren, sodass wir einen adäquaten Vergleich nach Bucher vorgewiesen haben.

Dann würde ich gerne noch einmal nachfragen, auf welche Daten Sie sich für die nicht refraktäre Teilpopulation beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Duszka.

Frau Duszka: Ich beziehe mich auf die vorliegenden Daten zur Vortherapie innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn und zur Begleittherapie während der Studie. Meine Frage war, ob Sie da auch konkret die Daten für die Teilpopulation A und nicht nur für die Gesamtpopulation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Brand.

Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany): Wir haben die Daten zur Vortherapie tatsächlich mit der Stellungnahme nachgereicht. Ich müsste da gleich einmal kurz nachgucken und könnte Ihnen die Daten dann noch mal nennen. Die Daten zu Vortherapien bezüglich der immunsuppressiven Therapien haben wir nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat hat sich dazu auch gemeldet. Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Dr. Preukschat: Genau. Ich wollte kurz sagen, dass auch wir diese Angaben zur Vorbehandlung für die nicht refraktäre Teilpopulation weiterhin vermissen. Falls wir dort jetzt beide etwas übersehen haben sollten, entschuldige ich mich natürlich; aber auch wir konnten die in der Stellungnahme nicht finden. Das heißt, wir vermissen in der Tat weiterhin Angaben zur Vorbehandlung, die ja leider auch nur für die letzten zwei Jahre vor Studienbeginn für diese kleine, nicht refraktäre Teilpopulation vorliegen. Wenn man sich jetzt erst mal noch im Kontext der ursprünglichen zVT mit der Einteilung „refraktär oder nicht refraktär“ bewegt,

sind diese Daten in der Tat sehr wichtig, um beurteilen zu können, inwieweit die zVT in der Fragestellung 1 adäquat umgesetzt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Brand.

Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany): Wir werden die Daten auf jeden Fall nachreichen; wir haben sie ja vorliegen. Es tut mir leid, wenn sie irgendwie untergegangen sein sollten. Das tut mir sehr leid.

Ansonsten kann ich nur sagen, dass es ursprünglich einmal geplant war, soweit ich in Kenntnis gesetzt wurde, bezüglich der Vorbehandlung einen größeren Zeitraum abzudecken. Aber es geht aufgrund dessen, dass die Erkrankung bei den Patienten – Sie sehen das ja auch – schon bis zu zehn Jahre vorher diagnostiziert wurde, um einen sehr großen Zeitraum. Wie wir ja wissen, ist die Therapie bei der Myasthenia gravis sehr komplex. So ist es auch schwierig, in der Anamnese der Patienten einen validen längeren Zeitraum abbilden zu können, weshalb eben ein Zeitraum von zwei Jahren vor Beginn der Studie definiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Brand. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Weil ja von der GKV gerade diese Patientengruppe 1 adressiert wurde: Da würde mich wirklich die Einschätzung der Kliniker interessieren. Ist das Einsatzgebiet von Ravulizumab denn tatsächlich noch so groß, dass man sagt, dass das auch Patienten sein können, für die eine Standardtherapie noch infrage kommt? Lese ich es jetzt richtig, dass die Patientengruppe noch so sein sollte? Ich hatte Sie in Ihren Ausführungen anders verstanden; aber vielleicht könnten Sie mir das noch mal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich kann beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Der Zulassungstext ist eindeutig, und so handhaben wir Ravulizumab auch: als Add-on zur Standardtherapie. Dann ist die Frage, wie wir Standardtherapie in dieser Subgruppe definieren. Es ist zumindest aus meiner Sicht so – ich glaube, da geht die Leitlinie in die gleiche Richtung –, dass bei diesen Patienten Pyridostigmin als symptomatische Therapie außer Frage steht. Für mich ist das eine Gruppe, der wir Thymektomie und als Basis Immunsuppression mit Steroiden und Azathioprin empfehlen. Jetzt ist die Frage, wie hochaktiv die Erkrankung ist bzw. wie schnell sie anspricht. Ich rede jetzt von Patienten, die frisch diagnostiziert worden sind, eine neue Diagnose bekommen haben. So würden wir die Patienten erst mal behandeln. Und ein Teil dieser Patienten wird damit möglicherweise in den nächsten Monaten oder Jahren nicht gut behandelbar sein; dafür haben wir dann zusätzlich eine Therapie mit den neuen Immunmodulatoren. Das ist die eine Gruppe. Die andere Gruppe ist die, über die wir jetzt sprechen und die in der Studie überwiegend untersucht worden ist. Das sind diejenigen Patienten, die schon länger behandelt werden.

Jetzt die Frage zur Vergleichstherapie. Ich muss dazu sagen: Ich finde es auch nicht glücklich, dass die Daten für mehr als zwei Jahre nicht da sind. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, dass diese Patienten keine Standardtherapien bekommen haben; denn die Patienten sind ja offensichtlich krank. In so einer Situation geben wir jetzt auch bei solchen Patienten, die eben nicht ausreichend kontrolliert sind, Ravulizumab. Es ist eine Add-on-Therapie, im Übrigen auch wie ein Neonataler-Fc-Rezeptor-Inhibitor. Das sind jetzt die Patienten, die wir primär meinen, aber auch – den Punkt hatten, glaube ich, Herr Ruck und Herr Sieb vorhin herausgearbeitet – schon im frühen Verlauf diejenigen, die hochaktiv und intensivtherapienah sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Herr Ruck oder Herr Sieb, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekllinikum Stralsund): Aus meiner Sicht ist der Begriff der Therapierefraktärität bei der Myasthenie schwierig. Er ist ein Begriff, der international nicht eindeutig definiert ist. Ich glaube, dieser Begriff erkennt auch die Dynamik, die die Erkrankung gegebenenfalls insofern haben kann, dass Patienten innerhalb von Wochen oder Monaten in einen lebensbedrohlichen Zustand hineinkommen können. Für solche Patienten sind rasch eingreifende und wirksame Therapieoptionen wie Ravulizumab einfach sehr, sehr wichtig. Wir haben es sehr bedauert, bei Eculizumab gegebenenfalls lange Zeit einfach zuwarten zu müssen, bis eine Myasthenie der Definition der Therapierefraktärität entsprach. Wir sind froh, dass bei denjenigen, bei denen die Dynamik zeigt, dass sich eine akute Bedrohung entwickeln kann, entsprechend dem Zulassungstext ein im Krankheitsverlauf früherer Einsatz möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sieb. – Herr Professor Ruck.

Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf): Vielleicht noch eine ganz kurze Ergänzung. Was wir eben auch aus anderen Indikationsgebieten kennen, zum Beispiel von der Multiplen Sklerose, ist, dass Therapierefraktärität letztendlich zur Hochaktivität wird. Die Aktivität drückt sich darin aus, dass die Standardtherapie nicht funktioniert und wir somit Therapien eskalieren und Add-on-Therapien hinzufügen, sodass die Definition wahrscheinlich eben, wie Herr Meisel vorher schon gesagt hat, mit dem Aktivitätsbegriff nicht mehr notwendig ist, sondern in dieser neuen Definition mit aufgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Bickel: Trotzdem noch mal die Frage: Ist es eine korrekt gebildete Gruppe, für die eine Standardtherapie noch infrage kommt? Das ist mir nach wie vor noch nicht so richtig klar. Wir haben ja gesagt, in Gruppe 1 sind die Patienten, für die eine Standardtherapie noch infrage kommt. Ich habe jetzt verstanden, dass es teilweise von Anfang an Hochaktive sind, die man gleich mit einer anderen Therapie behandeln würde. Aber was ist mit denen, die schon über längere Zeit eine Standardtherapie bekommen haben? Das ist dann doch eine Eskalationstherapie, oder?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Das ist natürlich eine total wichtige Frage; das ist ohne Zweifel so. Nur, noch mal: Im Datensatz sieht man, dass die allermeisten Patienten schon eine langjährige Erkrankung haben. Im Median waren es meiner Erinnerung nach neun oder zehn Jahre in beiden Gruppen. Den Standardtherapiebereich müsste man jetzt auch definieren. Zählen wir da Therapien wie zum Beispiel die Cyclophosphamid-Hochdosis-Therapie dazu? In Klammern: Wir nicht mehr, weil sie einfach zu toxisch ist. Wir reden dann in der Regel also von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil. Das sind die beiden Möglichkeiten, die wir haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass wir die noch einsetzen können und dass die nach dieser Zeit bei diesen Patienten irgendetwas bringen, tendiert gegen null. Man kann nie ausschließen, dass ein Effekt da ist. Aber alle praktischen Erfahrungen und alle Daten, die wir vorliegen haben, sprechen dagegen, dass die Patienten davon profitieren. Und diese Patienten würden wir eben mit den neuen Immunmodulatoren behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sehen die beiden anderen Kliniker das genauso?

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekllinikum Stralsund): Ich kann von meiner Seite nur ergänzen, dass sich gegebenenfalls auch Patienten, die längerfristig unter einer oralen Immunsuppression standen, im Krankheitsverlauf durch eine Aktivierung des Immunprozesses maßgeblich verschlechtern können. Es ist also nicht so, dass man jemanden mit Azathioprin oder Mycophenolat andauernd in einem stabilen Zustand halten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sieb. – Herr Ruck.

Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf): Aus dem zuvor Gesagten geht aus meiner Sicht hervor, dass die definierten Subgruppen zum Zeitpunkt der Einreichung die korrekten Subgruppen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Salmen von Alexion.

Frau Dr. Salmen (Alexion Pharma Germany): Ich wollte dazu ganz kurz was ergänzen. Für uns ist es so, dass die neuen Leitlinien ja jetzt ganz klar eine Therapiekaskade vorgeben, zum einen eben für die milde, moderate und zum anderen für die hochaktive Myasthenie. Wir sehen durchaus, dass die Patienten mit einer geringen Symptomlast, das heißt die, die unter die milde, moderate Gruppe fallen, ja weiterhin gut mit der Basistherapie behandelt werden könnten und dann für das Letztere, die hochaktive Myasthenie, Ravulizumab als Therapie zum Einsatz kommen kann. Dieser Bereich ist ja durchaus auch von unserer Zulassungsstudie abgedeckt, weil da sehr symptomatische Patienten eingeschlossen worden sind, die schon lange eine Diagnose hinter sich haben, stark vorthapiert sind und daher als hochaktiv gelten können. Die sehen wir als unsere leitliniengerechte Zielpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Salmen. – Fragen? – Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Dr. Preukschat: Entschuldigung an alle beteiligten Kliniker, weil Sie wahrscheinlich den Eindruck haben, dass sich die Fragen wiederholen. Ich muss es aber leider noch mal auf den Punkt bringen. Verstehe ich das richtig: Wir haben in dieser RCT CHAMPION, die uns vorliegt, eigentlich nur hochaktive Patienten und keine Patienten mehr, die noch für eine Standardtherapie infrage kommen? Wenn Sie das vielleicht ein letztes Mal noch einmal ganz ausdrücklich bestätigen könnten.

An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich eine Anschlussfrage. Sie haben es gerade auch schon gesagt; aber ich bitte noch mal um Bestätigung: Auch Sie schätzen die Patienten in der RCT Champion als durchweg hochaktiv ein – korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte?

Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf): Ich kann beginnen. So, wie ich die Studie verstanden habe, sind 50 Prozent der Patienten in den letzten zwei Jahren ja mit zwei Immunsuppressiva vorbehandelt. Damit besteht die Möglichkeit, dass noch weitere Patientinnen und Patienten zusätzlich zu den Glukokortikosteroiden Immunsuppressiva erhalten. Aber wie Herr Meisel ausgeführt hat, wird bei einem durchschnittlichen Diagnosezeitraum von zehn Jahren sehr häufig schon die immunsuppressive Vorthherapie bestanden haben.

Zusätzlich muss man, wie gesagt, aber sagen: In unserem Therapiealgorithmus kommen Azathioprin und Mycophenolat ja trotzdem immer noch vor. Nur in wirklichen Ausnahmefällen würden wir die Standardtherapie auf die kleinstmögliche Definition, also Pyridostigmin und vielleicht Thymektomie, herabsetzen. Das kann man sich zum Beispiel vorstellen, wenn in der Vorgeschichte alle Genome bekannt sind, wir von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil ein erhöhtes Malignom-Risiko erwarten und dieses bekannt ist. Die Standardtherapie, bestehend aus Immunsuppressiva, ist also weiterhin Teil unseres Algorithmus. Und damit sind, was diese Definition angeht, in der Studie nicht nur Patienten untersucht, die hochaktiv sind.

Allerdings ist das Eingangskriterium ja auch, dass unter dieser Therapie noch ein MG-ADL von mindestens sechs bestehen muss, also zumindest eine mittelgradige klinische Aktivität noch vorhanden sein muss, sodass wir uns schon in dem Bereich bewegen, in dem diese

Krankheitsaktivität auch nach den Definitionen, wie wir sie in der Leitlinie finden, trotz Therapie für eine gewisse Dauer vorhanden wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich würde vielleicht noch etwas ergänzen, weil ich ein paar Daten der Studie kenne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Die Studie stellt an dieser Stelle in gewisser Weise eine Mischung dar, weil Patienten schon sechs Monate nach Krankheitsbeginn eingeschlossen werden konnten. Das heißt, wir haben hier einen Anteil von Patienten, die im vergleichsweise frühen Verlauf der Erkrankung waren. Die Zahlen kann ich jetzt nicht genau nennen; es war ein vergleichsweise geringer Anteil, der unter zwei bis drei Jahren gelegen hat. Diese Patienten haben aber auch die Standardtherapien bekommen. Somit haben wir hier jetzt nicht nur Patienten, die sich im späten Langzeitverlauf befunden haben. Insofern sind sie nicht ganz identisch mit der Gruppe etwa beim Eculizumab-Trial, die ja eher die Kriterien dieser sogenannten therapierefraktären Gruppe erfüllt hat.

Aber zu Ihrer Frage zu den Hochaktiven – den Punkt hat Herr Ruck gemacht –: Das sind Patienten, die nach unserer neuen Definition hochaktiv sind – mit aller Vorsicht. Das muss man selbstkritisch sagen: Wir sind im Moment nicht in der Lage, eine sehr präzise Definition eines hochaktiven Verlaufs zu formulieren, weil uns dafür valide Biomarker fehlen. Wir müssen uns an der Stelle auf die Klinik und die Symptome verlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Ergänzungen von Herrn Ruck oder von Herrn Sieb?

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Von meiner Seite: Wir sind an der Studie nicht beteiligt gewesen; aber es gibt nicht allzu selten Myasthenie-Patienten, die für eine Standardtherapie nicht infrage kommen. Ein Problem sind insbesondere chronische Infektionen. Wir haben Patienten, die insofern große Probleme haben, als dass sie unter Azathioprin oder Mycophenolat in eine Knochenmarkdepression hineinkommen. Es gibt nicht allzu selten Patienten, die über einen längeren Zeitraum unter Immunglobulinen stehen. Die Standardtherapie ist also nicht für alle Patienten tatsächlich eine verfügbare und sinnvolle Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Brand.

Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany): Im Prinzip kann ich das Ganze nur unterstreichen und wollte es mit den Zahlen belegen, da wir die hier ja auch vorliegen haben. Man sieht schon, dass die meisten Patienten im Durchschnitt schon zehn Jahre lang diagnostiziert sind und entsprechend eine Geschichte an Vorthapien hinter sich haben. Dementsprechend sieht man auch trotz des Einschlusskriteriums eines MG-ADLs größer gleich 6 einen durchschnittlichen Score von 9,5 für die Studienpopulation der Zulassungsstudie. Darüber hinaus sieht man in der Historie der Patienten, dass zwei Drittel der Patienten bereits myasthene Krisen erlebt hatten und dass fast 70 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts Kortikosteroide oder nicht steroidale Immunsuppressiva erhalten haben. Es ist also schon eine Population von Patienten, die vieles hinter sich hat und nach wie vor hochsymptomatisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Brand. – Frau Preukschat, weitere Fragen?

Frau Dr. Preukschat: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Hager, GKV-SV.

Frau Hager: Guten Tag! Ich hätte an den pharmazeutischen Unternehmer noch eine Frage zu den refraktären Patienten, die in der Studie betrachtet werden. Da hatten Sie vorhin

ausgeführt, dass Sie davon ausgehen, dass die Patienten, die hier in die Studie eingeschlossen sind, im Grunde identisch sind mit denen, die in der Eculizumab-Studie eingeschlossen waren, und es daher nicht notwendig ist, für den indirekten Vergleich Patienten praktisch herauszurechnen. Das kann ich aus zwei Gründen nicht ganz nachvollziehen. Einmal kommt auch die EMA zu dem Schluss, dass die Patienten, die hier in der Ravulizumab-Studie eingeschlossen sind, andere sind als bei Eculizumab, was dazu führt, dass Ravulizumab breiter zugelassen wurde. Und zum anderen spalten auch Sie aus der Gesamt-Studienpopulation Patienten ab, die Sie als nicht refraktär betrachten und die dann bei der Fragestellung 1 separat betrachtet werden. Daher kann ich nicht nachvollziehen, dass Sie sagen, dass Sie für den indirekten Vergleich keine Patienten herauszurechnen brauchen, weil das im Grunde ja die gleichen wie in der Eculizumab-Studie wären. Wenn Sie das einmal aufklären könnten, wäre das super.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hager. – Wer möchte für den pU? – Herr Brand.

Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany): Ich möchte gerne noch mal darauf hinweisen, dass wir unter der jetzigen Perspektive und der neuen Leitlinie diese krasse Differenzierung zwischen nicht refraktären und refraktären Patienten ja gar nicht mehr haben. Nichtsdestotrotz sehen wir natürlich von den Einschlusskriterien her, dass die Patienten der Eculizumab-Studie ein Therapieversagen aufweisen mussten, was so in der Zulassungsstudie von Ravulizumab nicht operationalisiert gewesen ist. Nichtsdestotrotz: Wenn man sich die Patientenkohorten ansieht und diese miteinander vergleicht, dann sieht man eben schon, dass sich die Patienten durchaus in vielen Charakteristika sehr ähneln. Es gab in einigen Bereichen statistisch signifikante Unterschiede, weswegen wir ja auch eine Adjustierung gegen diese Baseline-Charakteristika durchgeführt haben, um eben gegen diese Confounder bzw. Kovariaten zu adjustieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Brand. – Frau Hager, Frage beantwortet?

Frau Hager: Ich würde vielleicht ganz gerne das IQWiG mit einbinden wollen. Frau Preukschat, auch Sie sind ja zu dem Schluss gekommen, dass die Patientinnen und Patienten, die da jeweils betrachtet wurden, in dem indirekten Vergleich eben nicht gleich sind und daher der indirekte Vergleich nicht durchzuführen ist. Wäre es denn Ihrer Meinung nach möglich, dass aus der Ravulizumab-Studie die Patienten herausgeschnitten werden, was dann einen indirekten Vergleich zu Eculizumab ermöglichen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Ich kann sehr gerne ein paar Worte zu den indirekten Vergleichen sagen. Als Erstes würde ich gerne sagen, dass wir in der Dossierbewertung fälschlicherweise beschrieben haben, dass der pharmazeutische Unternehmer hier Vergleiche einzelner Arme vorgelegt hat. Das hat sich jetzt durch die Stellungnahme geklärt. Darin wurde deutlich, dass wir hier sozusagen ein Novum vorgelegt bekommen haben, nämlich einen indirekten Vergleich nach Bucher mit vorangehender Adjustierung basierend auf der IPW- oder der MAIC-Methodik. – Das zuerst einmal dazu.

Wir haben in der Dossierbewertung dennoch verschiedene Kritikpunkte im Hinblick auf die indirekten Vergleiche vorgebracht, die weiterhin gelten. Zum einen zählt dazu, dass diese indirekten Vergleiche nicht vollständig sind; wir haben also keine Daten zu den Nebenwirkungsendpunkten, keine vergleichenden Daten und keine Effektschätzer. Zum anderen haben wir auch Mängel in der Ergebnisdarstellung, die aus unserer Sicht nicht der Dossievorlage entsprechen, kritisiert. Das erst einmal als Grundlage. Das heißt, dass wir aus unserer Sicht nicht alle Informationen vorliegen haben, die nötig wären, um diese indirekten Vergleiche zur Nutzenbewertung heranziehen zu können.

Zur Frage der Ähnlichkeit: Wir fanden das Vorgehen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zunächst einfach inkonsequent. Warum ziehe ich die Gruppe der Nicht-Refraktären heraus und rechne dann den indirekten Vergleich doch wieder inklusive dieser nicht refraktären Gruppe? Damit haben wir weiterhin ein Problem, und wir sehen dies auch nicht durch die Adjustierungsansätze gelöst, weil zum Beispiel – das ist auch in Ihrem Dokument sehr schön beschrieben – für die Variable „Fälle on Prior Treatment“ ja gar nicht adjustiert werden konnte, weil dazu keine Informationen aus der CHAMPION-Studie vorlagen. Das heißt, auch wir haben nach wie vor valide Kritikpunkte die indirekten Vergleiche gegenüber Eculizumab betreffend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Dazu jetzt Herr Brand.

Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany): Aus unserer Sicht stellt die hier angewandte Methodik der Adjustierung durch Inverse-Propensity Weighting durchaus eine adäquate Methode dar, da wir hier ja in beiden Fällen patientenindividuelle Daten vorliegen hatten, um die Adjustierung adäquat umzusetzen. Es gab bezüglich Alter, Geschlecht, MG-ADL und QMG-Status zur Baseline durchaus signifikante Unterschiede. Gegen diese wurde, wie gesagt, adjustiert, sodass sie nach Adjustierung nicht mehr vorgelegen haben und wir hier sehr ähnliche und vergleichbare Studienpopulationen vorliegen hatten. Damit sind wir auch den Empfehlungen des Technical-Support-Dokuments der Nice Decision Support Unit gefolgt, auf die sich auch der G-BA in Nutzenbewertung gerne bezieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion Pharma Germany): Eine kurze Ergänzung noch zu den Nebenwirkungen. Beide Arzneimittel, Eculizumab und Ravulizumab, beruhen auf dem Prinzip der Komplementinhibition. Wir haben bei Ravulizumab keine Signale für Schwierigkeiten im Hinblick auf die Sicherheit im Vergleich zu Eculizumab, und insgesamt haben wir auch keinen Zusatznutzen im indirekten Vergleich zwischen Eculizumab und Ravulizumab abgeleitet. Die Tatsache, dass die Trennung in diese beiden Populationen A und B ursprünglich erfolgte, beruht auf dem damaligen Beratungsgespräch, das wir mit dem G-BA natürlich durchgeführt haben; das ist die Grundlage gewesen.

Jetzt hat sich die Situation durch die neue Leitlinie eindeutig verändert, sodass diese Trennung einfach nicht mehr sinnvoll ist, weil sich die Therapie in Deutschland jetzt diesen Leitlinien und dem neuen Therapieschema entsprechend ausrichtet. Es gibt keine unterschiedlichen Therapiehinweise in Bezug auf die Behandlung refraktärer und hochaktiver Patienten. – Das sind vielleicht einige der wichtigen Parameter hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern gewünscht, kurz zusammenzufassen. Danach können wir diese Anhörung beenden.

Frau Emmermann (Alexion Pharma Germany): Herzlichen Dank! Das würde ich gerne machen. Vielen Dank für die Gelegenheit, Ravulizumab heute mit Ihnen gemeinsam zu erörtern. Zusammenfassend möchte ich gerne festhalten, dass mit den Leitlinien ein neuer Ansatz in der Systematik und der Behandlung von Patienten mit Myasthenie in Deutschland etabliert wurde. Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität werden mit einer Basistherapie behandelt. In der Gruppe der hochaktiven Patienten gibt es keine Differenzierung zwischen hochaktiv und refraktär mehr; das haben wir ja auch eingehend besprochen. Ravulizumab ist Therapie der ersten Wahl bei hochaktiver Myasthenie. Die Therapie führt bei den Patienten zu einer schnellen, effektiven und kontinuierlichen Krankheitskontrolle, weniger Muskelschwäche und besseren Alltagsfähigkeiten. – Damit bedanke ich mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann! – Herzlichen Dank an Herrn Professor Sieb, Herrn Professor Ruck und Herrn Professor Meisel, dass Sie uns

als Experten zur Verfügung gestanden haben! Danke an den pU, dass Sie die Fragen beantwortet haben! Wir werden das, was hier jetzt diskutiert worden ist, auch im Lichte der Aktualisierung der Leitlinie zu diskutieren haben. Ich bedanke mich ganz herzlich.

Damit schließen wir diese Anhörung. Die nächste fällt aus, und deshalb haben wir jetzt eine extrem lange Pause. Wir sehen uns um 13.27 Uhr wieder; dann geht es weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. An diejenigen, die uns jetzt verlassen: Schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-458 Ravulizumab

Stand: Januar 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Ravulizumab [Myasthenia Gravis]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Thymektomie, Plasmapherese/ Immunadsorption
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI - Off-Label-Use: • Beschluss vom 20. Juli 2017: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis; Aktualisierung • Beschluss vom 20. März 2014: Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Myasthene Krise/schwere Exazerbationen) • Beschluss vom 19. September 2013: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit.)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris®	<i>Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)</i> Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG.
Azathioprin L04AX01	[...] Azathioprin Heumann ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin Heumann wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht und die Glukokortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise reduziert werden. FI Azathioprin Heumann, Stand: August 2016
Prednisolon H02AB06 generisch	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...] FI Prednisolon-ratiopharm, Stand: August 2017
Prednison H02AB07 generisch	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...] FI Prednison acis, Stand: August 2017
Pyridostigmin bromid N07AA02 Mestinon® 10	Mestinon 10 ist ein Cholinesterasehemmer und wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei Myasthenia gravis angewendet. Mestinon 10 kann gemeinsam mit Mestinon 60 (überzogene Tabletten mit 60 mg Pyridostigminbromid) angewendet werden, um eine individuelle Einstellung der erforderlichen Wirkstoffmenge zu erreichen. FI Mestinon® 10, Stand: August 2015
Neostigminmetil- sulfat N07AA01	[...] Myasthenia gravis (Erkrankung mit vorzeitiger Ermüdung der Muskeln bei Belastung). FI Neostigmin-Rotexmedica, Stand: Februar 2017
Distigminbromid N07AA03 Ubretid	Zur Behandlung von – Neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit hypotonem Detrusor im Rahmen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	eines therapeutischen Gesamtkonzepts. – Postoperativer Darmatonie. – Myasthenia gravis. FI Ubretid® Injektionslösung, Stand: November 2018
Eculizumab L04AA25 Soliris	[...] Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer generalisierter Myastheniagravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten (siehe Abschnitt 5.1) FI Soliris, Stand: Mai 2020

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-458 (Ravulizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen	32

Abkürzungsverzeichnis

aAMR	acute antibody-mediated rejection
AChR	Acetylcholine receptor
ADL	Activities of daily living
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprin
BLM	Belimumab
CCT	Clinical Controlled Trial
ChEI	Cholinesterase inhibitor
CsA	Cyclosporin
CSR	clinical stable remission
CTX	Cyclophosphamid
DFPP	double-filtration plasmapheresis
DGF	delayed graft function
ECZ	Eculizumab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Current glucocorticoids
GIN	Guidelines International Network
GKS	Glukokortikosteroide
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Immunsuppressive
IVIg	Immunoglobulin
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MG	Myasthenia Gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMT	Manual muscle test
MTX	Methotrexat
MuSK	Muscle-specific tyrosine kinase
MV	mechanical ventilation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NOS	Newcastle– Ottawa Scale
NRSI	non-randomized studies of the effects of interventions
NTMG	non-thymomatous MG
OR	Odds Ratio
PIS	Post-Intervention Status
PLA	Placebo
PLEX	Plasma Exchange
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
PR	pharmacological
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score
RAM	RAND/UCLA appropriateness methodology
RCT	Randomized Controlled Trial
rgMG	refractory generalized myasthenia gravis
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SD	Standardabweichung
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standard Mean Difference
SOC	Standard of care.
TAC	Tacrolimus
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean differences

1 Indikation

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anti-Acetylcholinrezeptor (Anti-AChR)-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), bei denen trotz mindestens einer immunmodulatorischen Therapie die Symptomatik bestehen bleibt.

Indikation der Synopse: Behandlung von generalisierter Myasthenia gravis bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Myasthenia gravis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 236 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt sieben Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Zhang J et al., 2021 [7].

Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to conduct a systematic review in order to answer two questions pertinent to late-onset NTMG: (1) do patients with late-onset NTMG experience the same effects from thymectomy as their earlyonset counterparts? (2) Compared with conservative treatment, does thymectomy have any benefits for late-onset NTMG patients?

Methodik

Population:

- NTMG patients who received thymectomy, regardless of surgical method

Intervention/Komparator:

- thymectomy versus conservative treatment (anticholinesterase, corticosteroids, or immunosuppressants administered either alone or in combination) in late-onset NTMG patients, or early-onset versus late-onset NTMG patients after thymectomy

Endpunkte:

- clinical stable remission/pharmacological remission (CSR/PR) and improvement rates

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases for studies published from January 1, 1950 to March 10, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: five-point Jadad scale / Observational studies: Newcastle– Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 observational articles representing the best evidence answering the questions of our study objective

Charakteristika der Population / Qualität der Studien:

Table 1 Demographic data of studies comparing early-onset with late-onset NTMG after thymectomy

Author/year/ country	Study design	Study period	Follow-up (y) mean/ range	Age (y) (cutoff/ range)	Early-onset (events/all)		Late-onset (events/all)		Thymic histology hyperplasia/ involution/ normal	Anti- AChR-ab (+/-/ ND)	Preoperative classification	Surgical procedures	Medical treatment	NOS score
					CSR	Improved	CSR	Improved						
Liu/2015/China [20]	Single- center retro- spective	2007– 2011	5.2/3.1–7.2	40/NA	27/57	NA	21/46	NA	68/35/0	54/21/28	I 25/IIa 25/IIb 15/IIa 17/ IIIb 18/IV 3 MGFA	Bilateral/ Right VATS	Anticho- linest- erase; corticos- teroid; Ig	8
Lin/2010/Taiwan [12]	Single- center retro- spective	1995– 2004	3.6/1–11	40/5–78	16/42	NA	4/18	NA	42/14/4	39/10/11	I 22/II 30/III 4/IV 1/V 3 MGFA	Right-VATS/ TS	anticho- linest- erase; corticos- teroid	8
Zieliński/2004/ Poland [21]	Single- center retro- spective	1996– 1999	NA/3.5–6.5	40/14–70	25/52	NA	2/6	NA	33/15/10	NA	I 5/IIa 19/IIb 34 Osser- man	TS	Anticho- linest- ase; corti- costeroid; immuno- suppres- sant	8
Man- tegazza/2003/ Italy [22]	Single- center prospec- tive	NA	NA 1–6	40/NA	72/185	NA	2/21	NA	130/76/0	169/37/0	I 19/IIa 63/IIb 99/IVb 25 MGFA	Bilateral VATET/TS	Anticho- linest- erase; immuno- suppres- sant	8
Mack/1996/USA [23]	Multi- center retro- spective	1992– 1995	NA/0.3–3.9	40/9–84	5/21	14/21	1/6	3/6	19/2/6	NA	I 2/II 23/III 2 Osserman	VATS	Anticho- linest- erase; steroids	7
Frist/1994/USA [24]	Single- center retro- spective	1971– 1992	NA/0.8–21	45/2–67	12/33	19/33	2/9	3/9	NA	20/8/14	I 2/II 7/III 11/ IV 19/V 3 Oosterhuis	TS	Anticho- linest- erase; corticos- teroid	7
Maggi/1989/ Italy [25]	Single- center retro- spective	1973– 1987	NA/5–10	40/NA	137/326	152/326	31/117	67/117	NA	NA	I 27/IIa 256/ IIb 200/III 17 own clas- sification	TC/TC+TS	Anticho- linest- ase; corti- costeroid; immuno- suppres- sant; plasma- pheresis	8
Monden/1985/ Japan [26]	Single- center retro- spective	NA	5/NA	50/16–59	21/32	9/32	2/4	2/4	NA	NA	I 5/IIa 29/IIb 67/III 1 Oost- erhuis	TS	NA	8
Rubin/1981/USA [27]	Single- center retro- spective	1961– 1982	NA/0.5–15	40/9–54	9/18	9/18	1/3	2/3	13/3/5	6/15/0	II 6/III 6/IV 8/V 1 Osserman	TS	Anticho- linest- ase; corti- costeroid; plasma- pheresis	7

NTMG non-thymomatous myasthenia gravis, Anti-AChR-ab anti-acetylcholine receptor antibody, CSR complete stable remission, TS trans-sternal thymectomy, TC transcervical thymectomy, VATS video-assisted thoracoscopic surgery, MGFA Myasthenia Gravis Foundation of America, NOS Newcastle–Ottawa scale, NA not available, ND not determined, IG immunoglobulin

Studienergebnisse:

- Nine studies, which included 896 patients overall (766 early-onset and 230 late-onset), compared postoperative outcomes between early- and late-onset NTMG.
- The remaining three articles, which included 216 patients (75 in the thymectomy group and 141 in the conservative-treatment group), compared thymectomy with conservative treatment for late-onset NTMG. The early- versus late-onset NTMG studies demonstrated that patients in the former category were 1.95× likelier than their late-onset counterparts to achieve clinical remission (odds ratio [OR] 1.95; 95% confidence interval [CI] 1.39–2.73; I² = 0%).
- No difference was seen in improvement or remission + improvement rates between these two groups.
- When comparing thymectomy with conservative treatments in late-onset NTMG patients, neither did we observe any difference in CSR/PR.

Fazit der Autoren

We observed that late-onset NTMG patients had a lower chance of achieving CSR after thymectomy than early-onset patients, but no difference was seen in improvement or in CSR+ improvement rates. Moreover, late-onset NTMG patients did not obtain any benefits from thymectomy versus conservative treatments. Thymectomy in late-onset NTMG patients should therefore be performed with caution, and further investigation into cutoff ages is needed to deliver specific therapeutic strategies.

Liu C et al., 2021 [3].

Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy of double-filtration plasmapheresis (DFPP) treatment of myasthenia gravis (MG) through a systematic review and meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients with MG

Intervention:

- Patients who had been treated with DFPP.

Komparator:

- Healthy volunteers treated with DFPP or MG patients treated with IVIG, PE, or IA

Endpunkte:

- Clinical efficacy rate, reduced quantitative MG (QMG) score, rate of adverse reactions and number of respiratory supports, duration of hospital stay, time to MG remission, serum antibody levels

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journals Database (VIP), and Wanfang databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) and clinical controlled trials (CCTs) on DFPP for MG from database establishment to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs and 2 CCTs were found comprising 329 patients

Charakteristika der Population:

Study and year	Patients (T/C)	Male (T/C)	Mean age (T/C)	Mean duration of symptoms, month (T/C)	Osseman class (T/C)			Interventions		Means of DFPP intervention	Outcome measures
					IIA	IIB	III	Treatment group	Control group		
Chien, 2011	20/16	5/9	45.2/38.0	60.6/NA	10/NA	7/NA	3/NA	DFPP	Healthy controls	The course of treatment consisted of 3 consecutive DFPP sessions every other day.	②,⑤
Zhang, 2014	15/20	9/10	54.1/50.2	NA	6/NA	5/NA	4/NA	DFPP	NA	DFPP was performed 3 times within 1 week using an apheresis monitor.	①②⑥⑦
Yeh, 2009	19/6	7/2	46	174.6/NA	4/NA	8/NA	7/NA	MG patients with DFPP	Healthy volunteers with DFPP	Each course of treatment consisted of a mean of 4.7 consecutive DFPP sessions every other day.	②⑤
Yeh, 1999	8/8	4/4	38.5/49	NA	NA	4/3	0/1	DFPP	IA	Each course of treatment consisted of 5 sessions of apheresis every other day with 1 plasma volume processed for each patient.	②
Liu, 2010A	15/10	9/6	55.2/57.2	NA	5/2	3/5	7/3	DFPP	IA	Each patient received 3 treatments every 24–48 h.	①②③⑥⑦
Liu, 2010B	15/15	9/8	55.2/53.2	NA	5/6	3/4	7/5	DFPP	IVg	Each patient received 3 treatments every 24–48 h.	①②③⑤⑦
Okada, 1997	4/8	NA	42/41.5	NA	NA	NA	NA	DFPP	PE	DFPP treatment was administered with ~1 plasma volume at each session for 3 d.	②⑤
Gong, 2005	26/23	11/9	42.3/38.2	12.5/10	0	19/17	7/6	DFPP	NA	The course of treatment consisted of 3 consecutive DFPP sessions every other day.	②④
Han, 2015	26/20	16/13	45.6/43.9	NA	NA	NA	NA	DFPP	NA	Each patient received 3 treatments every 48 h.	①②④⑥⑦
Zang, 2015	35/35	16/17	37.8/38.6	13.9/14.3	NA	NA	NA	DFPP	IA	Every 3 d for a course of treatment.	②④

C=control group, DFPP=double-filtration plasmapheresis, IA=immunoadsorption, IVg=intravenous immunoglobulin, MG=myasthenia gravis, NA=not available, PE=plasma exchange, QMG=the quantitative MG, T=trial group.

① QMG score ② acetylcholine receptor (AChR) removal rate ③ titin-ab ④ clinical absolute and relative scores ⑤ MG score ⑥ duration of hospital stay ⑦ time to MG remission.

Qualität der Studien:

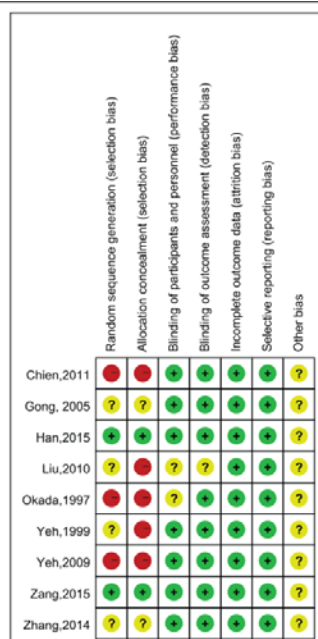


Figure 2. Risk of bias summary based on the review authors' judgement for each included study.

Studienergebnisse:

- Clinical MG remission rate after DFPP treatment was significantly higher (OR=4.33; 95% confidence interval [CI], 1.97–9.53; P<.001) and the serum levels of antititin antibody was significantly decreased (standardized mean difference [SMD]=9.30; 95% CI, 7.51–11.08; P<.001)
- The quantitative MG (QMG) score, hospital stay and time to remission of MG symptoms, and acetylcholine receptor antibody (AChRAb) decreased in the DFPP treatment group; however, these outcomes had high heterogeneity among the studies.
- Only one study has reported on the adverse effects, including hypotension and hematoma.

Fazit der Autoren

The meta-analysis and systematic review supply evidence that DFPP treatment can effectively eliminate autoantibodies and has a definite clinical effect on MG patients. It may also significantly reduce AChRAb levels, QMGs, duration of hospital stay, and time to MG remission. DFPP treatment may be a beneficial option for treating MG.

Bernuy-Guevara C et al., 2020 [1].

The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies.

Fragestellung

This manuscript presents quantitative findings on the actual effectiveness of terminal complement component 5 (C5) inhibitors and complement component 1 (C1) esterase inhibitors through their formal and common “off-label” (compassionate) indications.

MethodikPopulation:

- Adult and pediatric individuals affected by or at higher risk of developing PNH attacks, aHUS, rgMG, aAMR episodes, or DGF.

Intervention:

- Commercial C5 inhibitors (e.g., eculizumab, ravulizumab) and C1-inhibitors (e.g., Berinert®, Cinryze®, Haegarda®, Ruconest®).

Komparator:

- Placebo, pre-/o -treatment state, historical cohorts that did not receive the interventions, and any other therapeutic strategy (e.g., SOC) including active drugs when it was considered as comparators in the eligible studies

Endpunkte:

- K.A.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed, Ovid and Web of Science, EMBASE via Elsevier’s Scopus, and Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), will be searched to June 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias in RCTs will be assessed using the standard tool produced by the Cochrane Collaboration
- Risk of bias in NRSI studies will be assessed using the Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 28 pharmaceutical industry-sponsored clinical trials corresponding to phases 1 to 3 evaluation of various complement inhibitors, and 15 real-life NRSI reflecting uses of these medicines in real-world settings were found to be eligible: these studies assess outcomes in PNH (No. of clinical trials/real-life NRSI: 7/7), aHUS (7/8), rgMG (3/0), aAMR (6/0), and DGF (5/0), and included a total population of 7484 participants

Charakteristika der Population:

Information from clinical trial (R/NR) [€] / NRSI study in:	Study participant characteristics:
gMG	Age (range in yr), disease duration (range in yr), previous/concomitant treatments (%):
(p) Eculizumab pilot study (1/0)	30–72, 1–30, 50.0
(q) REGAIN (1/0) & ECU-MG-302 (0/1)	20–57, 1–18, 96.0

Qualität der Studien:

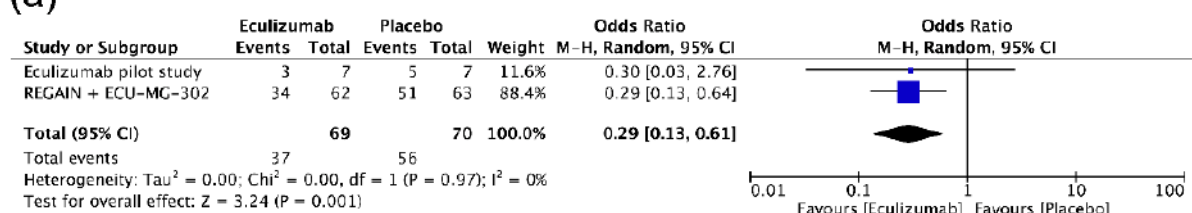
(b) the risk of bias in clinical trials,

Trials	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
pilot rgMG (p)	L	L	L	U	U	U	H
REGAIN & extension (q)	L	L	L	U	H	H	U

Studienergebnisse:

- Forest and funnel plots showing effect estimates of complement inhibition (clinical trials) corresponding to (a) the treatment of rgMG crises

(a)



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results include a total of 7484 participants and confirmed that C5 inhibitors are effective (i) to treat PNH, aHUS, and rgMG crises, and (ii) to prevent aAMR episodes. The two available C5 inhibitors eculizumab and ravulizumab are similar regarding their effect. The evidence on the inhibition of C1 esterase is still scarce, and data from our analysis showed no effects.

Wang L et al., 2019 [6].

Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis.

Fragestellung

To perform a network meta-analysis (NMA) of all relevant immunotherapies to comprehensively compare and rank strategies for MG treatment.

Methodik

Population:

- Patients with myasthenia gravis

Intervention und Komparator:

- All the relevant immunosuppressive agents and monoclonal antibodies
- The treatment strategies of high-dose methylprednisolone (HDMP), intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, thymectomy, tirasemtiv, and terbutaline were excluded for their short-term interventions

Endpunkte:

- Primary: MG Foundation of America (MGFA) quantitative MG score (QMGS)
- Secondary: steroid-sparing effect measured by GC reduction and safety measured by drug-related adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to August 31, 2018 in Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, and clinicaltrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Grading: Oxford hierarchy of evidence 2011
- Risk of Bias: Cochrane

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies with 808 MG patients
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples

Charakteristika der Population:

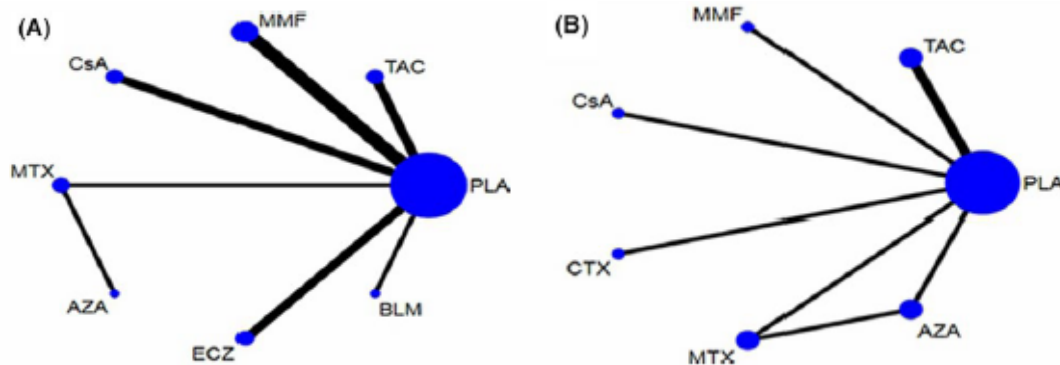
- Thymectomy was performed in 245 of 769 (31.9%) reported participants while thymoma was found in 48 of 390 (11.8%) reported participants.
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples.

Qualität der Studien:

Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
De Feo2002	+	+	+	+	?	?	●
Heckmann2011	+	●	●	+	+	+	●
Hewett2018	+	?	+	+	+	+	●
Howard2013	+	+	+	?	?	?	●
Howard2017	+	+	+	+	+	+	●
J. Palace 1998	+	+	+	?	?	?	+
Meringiol2003	?	?	+	?	+	?	+
Pasnoor2016	+	?	+	+	?	+	+
Sanders2008a	+	+	+	+	+	?	●
Sanders2008b	+	?	+	+	+	?	●
Tindall1987	+	?	+	+	+	?	+
Tindall1993	+	?	+	+	+	?	+
Yoshikawa2011	+	+	+	+	●	+	●
Zhou2017	+	+	+	+	●	+	●

Studienergebnisse:

- A, Network of treatment comparisons for the primary outcome of quantitative myasthenia gravis score. B, Network of treatment comparisons for the secondary outcome of glucocorticoid reduction. The size of nodes is in proportion to the number of trials that assessed the same intervention and the thickness of lines corresponds to the number of trials which have a direct comparison. AZA, azathioprine; BLM, belimumab; CsA, cyclosporine A; CTX, cyclophosphamide; ECZ, eculizumab; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PLA, placebo; TAC, tacrolimus



- QMGS:
 - o There were 12 studies involving eight interventions including immunosuppressive agents and monoclonal antibodies evaluating the reduction of QMGS.
 - o With traditional pairwise mean-analysis, statistical significances were calculated in CsA of -1.19 ($-1.75, -0.63$) vs PLA, ECZ of -0.80 ($-1.37, -0.23$) vs PLA, and TAC of -0.41 (-0.72 to -0.096) vs PLA. According to SUCRA, CsA was hierarchically the best, with statistical significances of -1.18 ($-1.81, -0.59$) vs PLA, -0.98 ($-1.72, -0.23$) vs MMF, and -0.77 ($-1.57, -0.032$) vs TAC. ECZ was ranked second with statistical significances of -0.75 ($-1.33, -0.30$) vs PLA while TAC was ranked third of -0.41 ($-0.88, 0.065$; Figure 3A). BLM, MTX, AZA, and MMF were not demonstrated to be efficacious. Additionally, improved muscle strength with statistical significance ($P < 0.025$) was reported using CTX although QMGS was not conducted. For the loop was not formed in the primary outcome, there was no source of inconsistency. Comparison-adjusted funnel plot was shown in Figure 4A and revealed possible small-study effects for the QMGS.
 - o Network meta-regression was further conducted. When the follow-up months were controlled, ECZ of -1.50 ($-2.81, -0.18$) vs PLA and CsA of -1.23 ($-1.81, -0.64$) vs PLA reached a statistical significance in the QMGS.

TABLE 2 Estimated differences in the efficacy of interventions on quantitative myasthenia gravis score

Standardized mean difference using traditional pairwise meta-analysis								
Standardized mean difference with network meta-analysis	Cyclosporine A	—	—	—	—	—	—	-1.19 (-1.75, -0.63)
	-0.42 (-1.19, 0.40)	Ecuzumab	—	—	—	—	—	-0.80 (-1.37, -0.23)
	-0.77 (-1.57, -0.032)	-0.34 (-1.11, 0.29)	Tacrolimus	—	—	—	—	-0.41 (-0.72, -0.096)
	-0.78 (-1.85, 0.22)	-0.37 (-1.36, 0.59)	-0.014 (-0.95, 0.95)	Belimumab	—	—	—	-0.40 (-1.08, 0.28)
	-0.79 (-1.78, 0.14)	-0.37 (-1.31, 0.47)	-0.024 (-0.90, 0.85)	-0.012 (-1.14, 1.09)	Methotrexate	—	—	-0.39 (-0.94, 0.18)
	-0.86 (-2.18, 0.49)	-0.45 (-1.73, 0.86)	-0.090 (-1.34, 1.24)	-0.084 (-1.52, 1.45)	-0.058 (-0.98, 0.92)	Azathioprine	0.041 (-0.75, 0.83)	—
	-0.98 (-1.72, -0.23)	-0.56 (-1.24, 0.062)	-0.22 (-0.80, 0.45)	-0.19 (-1.10, 0.74)	-0.19 (-0.99, 0.67)	-0.12 (-1.41, 1.13)	Mycophenolate mofetil	-0.17 (-0.41, 0.066)
	-1.18 (-1.81, -0.59)	-0.75 (-1.33, -0.30)	-0.41 (-0.88, 0.065)	-0.39 (-1.23, 0.43)	-0.38 (-1.11, 0.36)	-0.32 (-1.56, 0.83)	-0.19 (-0.64, 0.17)	Placebo

Median values of standardized mean differences with 95% confidence intervals (column vs row) of the efficacy of interventions are exhibited on the lower left part of the table while standardized mean differences with 95% confidence intervals using metan command are exhibited on the upper right of the table. Values lower than zero favor the column-defining intervention. Interventions are ordered in accordance with efficacy ranking. Numbers in bold with darker shades show statistically significant results.

- Reduction of GC:

- Eight studies evaluating the reduction of GC with seven immunosuppressive agents were included in this NMA. Figure 2B revealed the network plot while Table 3 listed the estimated SMDs of the relative efficacy with median value and 95% CI, agent by agent. Compared with PLA, only AZA therapy lasting 36 months demonstrated to be statistically efficacious ($P = 0.009$) while a correlation trend was shown in CTX ($P = 0.086$). When using SUCRA (Figure 3B), AZA was ranked the best treatment while CTX was hierarchically the second. However, inconsistency existed in AZA vs PLA with the design-by-treatment interaction model ($P = 0.032$) while not significant in the node-splitting model ($P = 0.104$). Besides, Figure 4B exhibited the absence of small-study effects for GC reduction. We further employed network meta-regression to control the intervention periods. However, compared with PLA, the statistical differences were not significant in any immunosuppressive agents.

TABLE 3 Estimated differences in the efficacy of interventions on glucocorticoid reduction

Standardized mean difference using traditional pairwise meta-analysis								
Standardized mean difference with network meta-analysis	Azathioprine	—	0.35 (-0.44, 1.15)	—	—	—	-1.39 (-2.44, -0.35)	—
	-0.072 (-1.97, 1.73)	Cyclophosphamide	—	—	—	—	-0.74 (-1.59, 0.11)	—
	-0.20 (-1.36, 0.99)	-0.13 (-1.89, 1.72)	Methotrexate	—	—	—	-0.19 (-0.75, 0.36)	—
	-0.41 (-1.92, 1.03)	-0.33 (-2.05, 1.37)	-0.20 (-1.70, 1.16)	Tacrolimus	—	—	-0.38 (-0.92, 0.17)	—
	-0.51 (-2.32, 1.23)	-0.44 (-2.43, 1.55)	-0.31 (-2.10, 1.38)	-0.10 (-1.73, 1.51)	Cyclosporine A	—	-0.28 (-0.91, 0.35)	—
	-0.79 (-1.98, 0.34)	-0.71 (-2.14, 0.72)	-0.58 (-1.75, 0.48)	-0.38 (-1.29, 0.55)	-0.27 (-1.60, 1.09)	Placebo	—	-0.16 (-0.46, 0.13)
	-0.94 (-2.67, 0.73)	-0.87 (-2.77, 1.04)	-0.75 (-2.47, 0.89)	-0.54 (-2.09, 1.01)	-0.44 (-2.25, 1.41)	-0.17 (-1.43, 1.09)	Mycophenolate mofetil	—

Median values of standardized mean differences with 95% confidence intervals (column vs row) of the efficacy of interventions are exhibited on the lower left part of the table while standardized mean differences with 95% confidence intervals using metan command are exhibited on the upper right of the table. Values lower than zero favor the column-defining intervention. Interventions are ordered in accordance with efficacy ranking. Numbers in bold with darker shades show statistically significant results.

- Adverse Events: Adverse events were counted during the intervention combined with the number of participants, respectively. Relative median values with 95% CI were exhibited using HR with random effects Poisson model to control the time and number. BLM and ECZ ranked the most tolerable therapies causing the least counts of AEs while CsA of 2.41 (0.58, 10.01) ranked the last vs PLA, implicating the most counts of AEs. Additionally, the counts of AEs in the other immunotherapies did not differ significantly. Although the exact number of AEs could not be acquired from the study about CTX, the incidence between CTX and PLA groups did not show statistical difference.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This comprehensive NMA concluded ECZ represented the most effective therapeutic alternative to improve QMGs with good tolerability, which could be recommended in the refractory MG patients. TAC may be a beneficial therapy to extensively treat MG with relatively favorable results while the efficacy of CsA and CTX could be limited by their multiple or severe AEs. The efficacy of AZA, MMF, MTX, and BLM may not be significant for MG treatment.

Kommentare zum Review

- Die Autoren schränken die Interventionen ein: “The treatment strategies of high-dose methylprednisolone (HDMP), intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, thymectomy, tirasemtiv, and terbutaline were excluded for their short-term interventions”. Somit sind Arzneimittel, die bei Myasthenia Gravis insbesondere zur kurzzeitigen Bedarfsbehandlung eingesetzt werden, nicht von der vorliegenden Meta-Analyse umfasst.
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples

Cataneo AJM et al., 2018 [2].

Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

the objective of our study is to evaluate the efficacy of surgical treatment (thymectomy) as compared to non-surgical in non-thymomatous MG, conducting a systematic review of experimental or observational studies.

Methodik

Population:

- generalized MG in patients without thymoma

Intervention:

- simple or extended thymectomy

Komparator:

- Anticholinesterasic drugs (prostigmine, pyridostigmine), immunosuppressive agents (azathioprine), plasmapheresis, corticosteroids.

Endpunkte:

- Remission rates (asymptomatic without medication) and improvement rates (reducing medication or asymptomatic with medication)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed (1966 to December 2016); Embase (1980 to December 2016); Lilacs (1982 to December 2016); www.clinicaltrials.gov (assessed December 2016).

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: 'Risk of bias' tool for Cochrane reviews
- In order to quantify the inconsistencies of the studies included in the meta-analysis, the heterogeneity test (I²) was used

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs and 17 observational studies (case-control)

Qualität der Studien:

- Only two RCTs were found, one of them used the time-weighted average Quantitative MG score as the outcome, and randomized the patients to thymectomy + prednisone or only prednisone (14). The risk of bias for this study was considered low, since randomization was done by a computer program, with the professionals as well as the outcomes assessors blind to the procedure. Another RCT (23) was considered as with moderate risk of bias, because although the selection was random, there was no blindness of the outcome assessors, since the surgical scar was visible.

14 Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016; 375(6):511–22.

23 Lorenzana P, Casallas A, Vega D, Aguirre C, Hedmont D, Posso H, et al. Miastenia gravis Ila. Timectomia vs tratamiento medico. *Act Med Colomb.* 1999;24:151–8.

Studienergebnisse:

Ausschließlich deskriptive Darstellung der Ergebnisse

- Wolfe et al (14) compared the surgical and clinical treatment of MG by conducting a multicenter RCT (36 centers, 32 in USA). A total of 126 patients between 2006 and 2012 were enrolled with 66 patients in the surgical group (thymectomy plus prednisone) and 60 in the non-surgical group (prednisone alone). Patients 18 to 65 years of age with disease duration of less than 5 years, Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical class II to IV and elevated circulating concentrations of acetylcholine-receptor antibody were included. The primary outcomes were the time-weighted average Quantitative MG score and the average dose of prednisone required over a period of 3 years. The surgical group had a lower time-weighted average Quantitative MG score than the non-surgical group (6.15 vs. 8.99, $p < 0.001$). The average dose of prednisone required was also lower in the surgical group as compared to the non-surgical group (44 mg vs. 60 mg, $p < 0.001$). Furthermore, in the thymectomy patients, the use of azathioprine (17% vs. 48% $p < 0.001$), and hospital admission for exacerbations (9% vs. 37%, $p < 0.001$) were lower.
- Lorenzana et al. (23), in a RCT performed at a single center in Colombia, analyzed the results by comparing muscle strength and fatigue measured at intervals that varied from 3 months to 24 months; patients aged 15–50 years with illness duration of less than 5

years. In the surgical group ($n = 11$) strength improved 2.1 in the strength scale, statistically significant (95% CI 0.86 to 3.35; $p = 0.004$), while in the non-surgical group ($n = 18$) the improvement was 0.25 (95% CI 0.80 to 1.30; $p = 0.612$). For fatigue, the non-surgical group had an average gain of 2.2 s (95% CI 0.81 to 5.2; $p = 0.138$), and the surgical group had average gain of 9.1 s (95% CI 0.37 to 17.82; $p = 0.043$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

We concluded that thymectomy is effective in the treatment of nonthymomatous MG with remission rates greater than non-surgical treatment. At the moment we need studies that show which subgroups would most benefit from the treatment.

The main limitation of this review is the fact that only two RCTs were found and all other studies were case-control. Another limitation was the inability to conduct subgroup analyses.

Kommentare zum Review

- Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der identifizierten RCTs dargestellt. Laut Autoren konnten die RCTs nicht meta-analytisch zusammengefasst werden. Ein Grund hierfür wurde nicht genannt.
 - Keine Angabe über AChR-Status
- rials investigating the use of RTX in patients with myasthenia gravis are thus warranted.

Reis TA et al., 2019 [5].

Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Our goal was to evaluate, through a systematic review, the efficacy of plasmapheresis in the preoperative preparation of the patient for a thymectomy for the treatment of myasthenia gravis.

Methodik

Population:

- Patients included those with MG and candidates for thymectomy

Intervention:

- surgical treatment with plasmapheresis during the preoperative period

Komparator:

- surgical treatment without plasmapheresis during the preoperative period

Endpunkte:

- Myasthenic crisis, mortality, pneumonia, bleeding, use of mechanical ventilation, length of hospital stay and intensive care unit (ICU) stay

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Scopus, Embase, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

and additional sources of published and unpublished trials. We also searched the Experimental Clinical Trials database (<http://clinicaltrials.gov>) for data from any ongoing studies.

- Keine Angabe über Suchzeitraum

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7
- The 7 studies that met the previously defined inclusion criteria involved 360 patients operated on between 1975 and 2011. There were 2 prospective randomized and 5 observational studies.

Charakteristika der Population:

Table 1: Main features of included studies

Author (year of publication)	Intervention/ control	d'Empaire et al. [18] (1985)	Ivárez et al. [19] (1994)	Seggia et al. [20] (1995)	Nagayasu et al. [21] (2005)	Kamel and Essa [3] (2009)	Nishtar et al. [22] (2012)	Saeteng et al. [6] (2013)
Country		USA	Spain	Brazil	Japan	Egypt	Pakistan	Thailand
Type of study		RTP	RCT	RTP	RTP	RCT	RTP	RTP
Centre (uni-/multicentric)		Uni	Uni	Uni	Uni	Uni	Multi	Uni
Period of study		1975–1983	NA	1984–1993 1975–1983	1980–1997	2004–2008	2002–2009	2005–2011
Postoperative follow-up time (months)	PPG NPPG	NA	12	12	100.2 ± 41.2 125.1 ± 77.5	19.8 ± 7.5 18.9 ± 10.2	12	NA
Participants	PPG NPPG	11 26	12 12	40 40	19 32	19 16	20 27	33 53
Osseman, n (%)	I IIA IIB III IV I IIA IIB III IV	0 0 11 (100) 0 0 0 0 26 (100) 0 0	0 0 12 (100) 0 0 0 0 12 (100) 0 0	0 0 19 (47.5) 16 (40) 5 (12.5) 0 0 18 (45) 20 (50) 2 (5)	0 8 (42.1) 11 (57.9) 0 0 0 20 (62.5) 12 (37.5) 0 0	0 6 (31.6) 0 9 (47.4) 4 (21.1) 0 8 (50) 6 (37.5) 2 (12.5)	0 0 8 (40) 8 (40) 4 (20) 0 0 17 (63) 5 (18.5) 5 (18.5)	2 (6) 6 (18.2) 21 (63.3) 4 (12.1) 0 5 (9.4) 14 (25.9) 31 (58.4) 3 (5.7) 0

NA: not available; NPPG: no plasmapheresis in the preoperative period group; PPG: plasmapheresis during the preoperative period group; RCT: randomized clinical trial; RTP: retrospective.

Qualität der Studien:

Table 2: Risk of bias in case-control studies

Bias domains	Author (year of publication)				
	d'Empaire et al. [18] (1985)	Seggia et al. [20] (1995)	Nagayasu et al. [21] (2005)	Nishtar et al. [22] (2012)	Saeteng et al. [6] (2013)
Confounding	Low	Low	Serious	Low	Low
Selection of participants	Serious	Serious	Critical	Serious	Serious
Classification of interventions	Low	Moderate	Low	Low	Low
Deviations from intended interventions	Moderate	Low	Low	Low	Low
Missing data	Low	Low	Low	Low	Low
Measurement of outcomes	Low	Moderate	Low	Low	Low
Selection of the reported result	Low	Low	Low	Low	Low
Overall bias	Serious	Serious	Critical	Serious	Serious

Table 3: Risk of bias in randomized controlled trials

Author (year)	Domain of biases					
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and professionals	Outcome evaluator blinding	Incomplete outcomes	Report of selective outcome
Ivárez et al. [19] (1994)	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain
Kamel and Essa [3] (2009)	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain

Studienergebnisse:

- myasthenic crisis
 - Five studies involving 243 people evaluated myasthenic crisis in the postoperative period. Plasmapheresis during the preoperative period did not decrease the myasthenic crisis in the postoperative period (RR 0.36, 95% CI 0.08–1.66; I² = 44%; P = 0.13; Fig. 2A).
- mortality rate
 - Three studies involving 172 people evaluated the mortality rate. Plasmapheresis during the preoperative period did not alter the mortality rate (RR 0.7, 95% CI 0.11–4.62; I² = 0%; P = 0.44; Fig. 2B).
- pneumonia
 - Five studies involving 272 people evaluated pneumonia. Plasmapheresis during the preoperative period did not reduce the risk of pneumonia in the postoperative period (RR 0.28, 95% CI 0.07–1.09; I² = 27%; P = 0.25), but plasmapheresis tended to reduce this risk (Fig. 2C).
- bleeding
 - Two studies involving 121 people evaluated bleeding. Plasmapheresis during the preoperative period increased bleeding in the patients who had it compared to those in the control group (mean difference 34.34 ml; 95% CI 24.93–43.75; I² = 0%; P = 0.57; Fig. 2D).

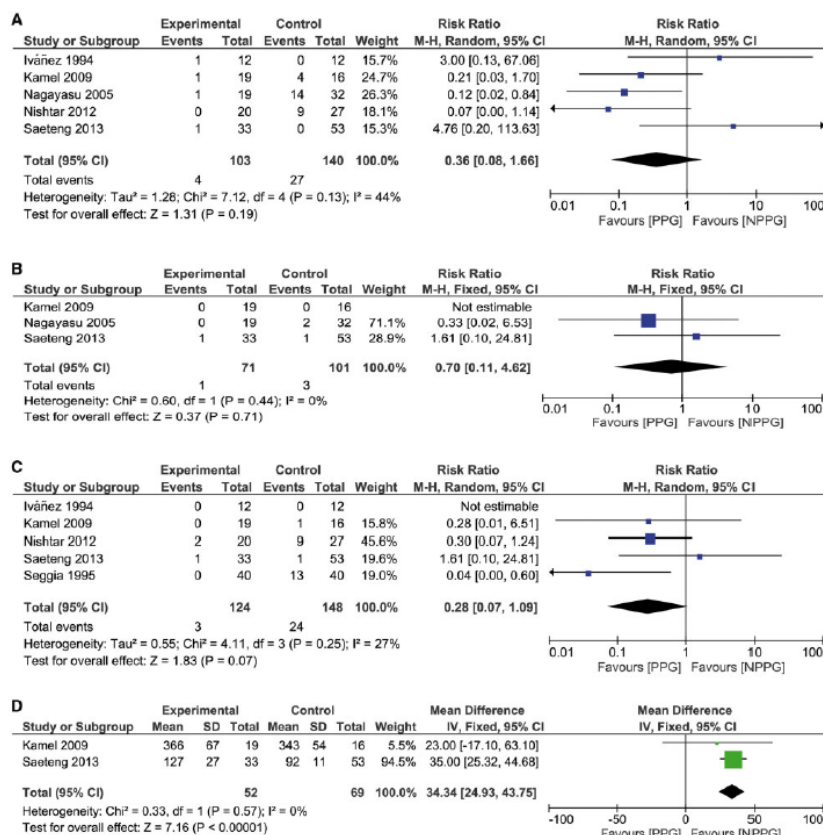


Figure 2: (A) Forest plot of the risk ratio (RR) for myasthenic crisis in the postoperative period of patients who underwent PPG compared to those who did not. Meta-analysis applying random effect in 5 studies (RR 0.36, 95% CI 0.08–1.66; I² = 44%; P = 0.13). (B) Forest plot of the RR for death of patients who underwent plasmapheresis compared to those who did not meta-analysis applying fixed effect in 3 studies (RR 0.70, 95% CI 0.11–4.62; I² = 0%; P = 0.44). (C) Forest plot of the RR for pneumonia in patients who underwent plasmapheresis compared to those who did not meta-analysis applying random effect in 5 studies (RR 0.28, 95% CI 0.07–1.09; I² = 27%; P = 0.25). (D) Forest plot of mean bleeding difference: patients who underwent plasmapheresis bled about 34 ml more than those who did not (DM + 34.34 ml; 95% CI 24.93–43.75; I² = 0%; P = 0.57). CI: confidence interval; df: degree of freedom; M-H: Mantel-Haenszel; NPPG: control: no plasmapheresis during the preoperative period; PPG: experimental: plasmapheresis during the preoperative period; SD: standard deviation.

- mechanical ventilation: Three studies with 213 people evaluated the need for MV in postoperative period. Due to the high degree of heterogeneity, the meta-analysis for this outcome was considered inappropriate. In 2 studies, the need for MV was lower in the group that underwent plasmapheresis, but in 1 study there was no difference between the groups (Fig. 3A).
- length of hospital stay: Two studies involving 121 people evaluated length of hospital stay. Due to the high degree of heterogeneity, a meta-analysis for this outcome was considered inappropriate. In 1 study, there was a shorter hospital stay in patients who had plasmapheresis, but in the other there was no difference (Fig. 3B).
- length of stay in the ICU: Three studies involving 158 people evaluated length of stay in the ICU. Due to the high degree of heterogeneity, the metaanalysis for this outcome was considered inappropriate. In 2 of these studies, the patients who underwent plasmapheresis had a shorter stay in the ICU, but in the other there was no difference (Fig. 3C).
- MV time: Two studies involving 72 people evaluated MV time. Due to the high degree of heterogeneity, the meta-analysis for this outcome was considered inappropriate. In both studies, patients who had plasmapheresis had shorter MV times (Fig. 3D).

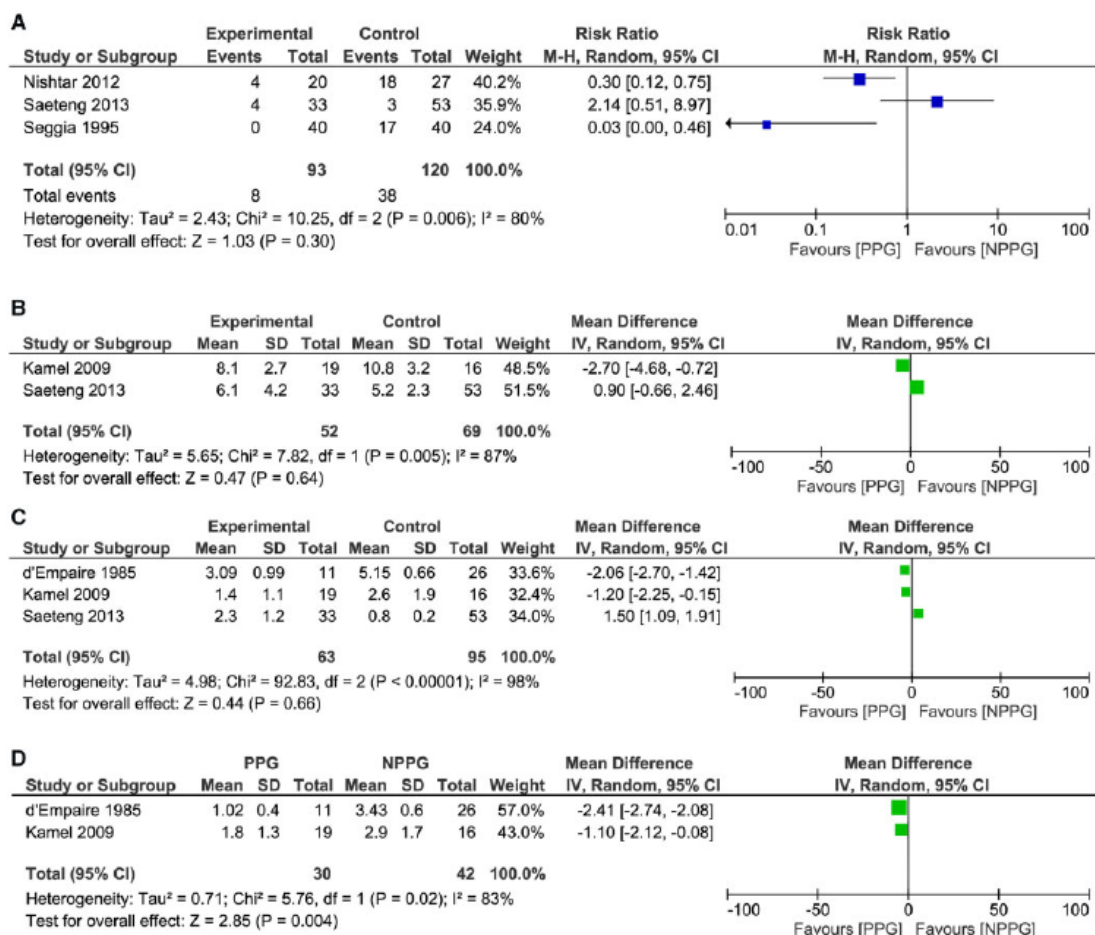


Figure 3: (A) Forest plot of the risk ratio for the need for mechanical ventilation in the postoperative period of patients who underwent plasmapheresis in the pre-operative period compared to those who did not: meta-analysis not performed due to high heterogeneity ($I^2 = 80\%$). (B) Forest plot of the mean difference in hospitalization time between patients who underwent plasmapheresis and those who did not: meta-analysis not performed due to high heterogeneity ($I^2 = 87\%$). (C) Forest plot of the mean difference in length of stay in the intensive care unit between patients who underwent plasmapheresis and those who did not: meta-analysis not performed due to high heterogeneity ($I^2 = 98\%$). (D) Forest plot of the mean mechanical ventilation time difference between patients who underwent plasmapheresis and those who did not: meta-analysis not performed due to high heterogeneity ($I^2 = 83\%$). CI: confidence interval; df: degree of freedom; M-H: Mantel-Haenszel; NPPG: control: no plasmapheresis during the preoperative period; PPG: experimental: plasmapheresis during the preoperative period; SD: standard deviation.

- Subgroup analysis

- It was not possible to separate young women with MG for <2 years and elderly men with the disease for more than 2 years. Because the studies did not separate patients' progress according to the Osserman classification, the subgroups were divided as follows: subgroup 1 (less advanced disease) included studies with 80–100% of patients in stage II; subgroup 2 (more advanced disease) included studies with 40% or more of the patients in stages III and IV. For the subgroups, only a meta-analysis of the primary outcomes was performed because of the limited number of studies that separated the more severe patients from the less severe ones.
- Three studies involving 161 people evaluated myasthenic crisis in the postoperative period in subgroup 1. Plasmapheresis during the preoperative period did not decrease the myasthenic crisis in the postoperative period in this subgroup (RR 0.93, 95% CI 0.07– 12.14; $I^2 = 63\%$; $P = 0.07$; Fig. 4A).
- Two studies involving 82 people evaluated myasthenic crisis in the postoperative period in subgroup 2. Plasmapheresis during the preoperative period decreased the myasthenic crisis in the postoperative period in this subgroup (RR 0.12, 95% CI 0.02– 0.65; $I^2 = 0\%$; $P = 0.51$; Fig. 4B).

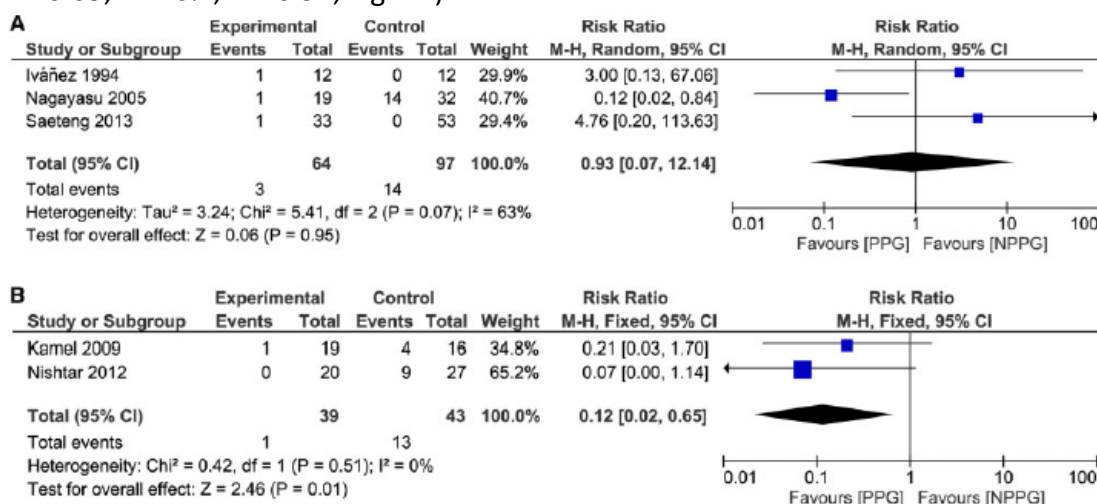


Figure 4: (A) Forest plot of the risk ratio (RR) for myasthenic crisis in the postoperative period of the patients who underwent plasmapheresis in the preoperative period compared to those who did not in the subgroup with more than 80% of the patients in the Osserman II group: meta-analysis applying random effect in 3 studies (RR 0.93, 95% CI 0.07– 12.14; $I^2 = 63\%$; $P = 0.07$). (B) Forest plot of the RR for myasthenic crisis in the postoperative period of patients who underwent plasmapheresis in the preoperative period compared to those who did not in the subgroup with more than 40% of patients in the Osserman III group: meta-analysis applying fixed effect in 2 studies (RR 0.12, 95% CI 0.02– 0.65; $I^2 = 0\%$; $P = 0.51$). CI: confidence interval; df: degree of freedom; M-H: Mantel-Haenszel; NPPG: control: no plasmapheresis during the preoperative period; PPG: experimental: plasmapheresis during the preoperative period.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Five of the 7 included studies evaluated the myasthenic crisis in the postoperative period. Only 1 study demonstrated the efficacy of plasmapheresis in reducing the crisis [21], but in that study, plasmapheresis was used in the best patients, that is, in those who exhibited symptoms for a shorter time. Thus, we performed a sensitivity test, withdrawing this study and obtaining a combination with the rate of risk approaching even closer to the nullity line. In the other studies, there was no difference between the 2 groups. According to the meta-analysis, plasmapheresis did not reduce the risk of a myasthenic crisis postoperatively. In the analysis of subgroups of patients with more advanced disease, we noted a protective effect of plasmapheresis, i.e. it reduced the risk of a myasthenic crisis in these patients. But the same result was not observed in the subgroup of patients with less advanced disease in whom plasmapheresis did not alter the risk of myasthenic crisis.

Plasmapheresis during the preoperative period prior to a thymectomy may reduce myasthenic crisis postoperatively in patients with more advanced disease (Osserman III and IV) but may make little or no difference in patients with less advanced disease (Osserman II).

Kommentare zum Review

- 5 der 7 eingeschlossenen Studien sind Beobachtungsstudien. Eine Sensitivitätsanalyse allein für die randomisierten Studien gibt es nicht.
- Keine Angabe über AChR-Status

3.3 Leitlinien

Narayanaswami P et al., 2020 [4].

International Consensus Guidance for management of Myasthenia Gravis: 2020 Update.

Zielsetzung/Fragestellung

To update the 2016 formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG) based on the latest evidence in the literature.

To develop formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG).

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer hochwertigen Leitlinie. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst und es wurde angegeben, wie mit COI umgegangen wurde.
- Es wurde angegeben, dass eine Literaturrecherche durchgeführt wurde, jedoch nicht systematisch.
- Keine systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren über peer-Review Verfahren der veröffentlichenden Zeitschrift.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht angegeben

LoE

- Nicht angegeben

GoR

- The panel rated each recommendation for appropriateness on a nine point scale (1-3: inappropriate, 4-6: uncertain, and 7-9: appropriate). Median and range were calculated for each recommendation to assess appropriateness and agreement per the RAM method.

Empfehlungen

Thymectomy

- 1a. In non-thymomatous, generalized MG patients with AChR-Ab, aged 18-50 years, thymectomy should be considered early in the disease to improve clinical outcomes and to minimize immunotherapy requirements and need for hospitalizations for disease exacerbations. (Median 9, range 2-9)

- 1b. Thymectomy should be strongly considered in patients with AChR-Ab+ generalized MG if they fail to respond to an initial adequate trial of immunotherapy or have intolerable side effects from that therapy. (Median 9, range 5-9)
- 2. Thymectomy for MG is an elective procedure and should be performed when the patient is stable and deemed safe to undergo a procedure where postoperative pain and mechanical factors can limit respiratory function. (Median 9, range 9)
- Recommendations 4 and 5 below are unchanged from the 2016 consensus guidance.¹
- 3. Endoscopic and robotic approaches to thymectomy are increasingly performed and have a good track record for safety in experienced centers. Data from randomized, controlled comparison studies are not available. Based on comparisons across studies, less invasive thymectomy approaches appear to yield similar results to more aggressive approaches. (Median 9, range 4-9)
- 4. Thymectomy may be considered in generalized MG patients without detectable AChR-Ab if they fail to respond adequately to immunosuppressive (IS) therapy, or to avoid/minimize intolerable adverse effects from IS therapy. Current evidence does not support an indication for thymectomy in patients with MuSK, low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) or agrin antibodies. (Median 9, range 6-9)

The multicenter, randomized, rater-blinded MGTX trial enrolled patients < 65 years of age with acetylcholine receptor antibody positive (AChR-Ab+) generalized non-thymomatous MG of < 5 years duration.³ Sixty-six subjects underwent extended transsternal thymectomy and received prednisone using a standard dosing schedule, while 60 subjects received the standardized prednisone dosing schedule alone. An effect favoring thymectomy was seen in both of the coprimary outcome measures: reductions in the time-weighted average Quantitative MG (QMG) score and the time-weighted average alternate-day prednisone dose. Secondary outcome measures including azathioprine use, intravenous immunoglobulin (IVIg) use and hospitalizations for MG exacerbations, also favored thymectomy plus prednisone. Benefits were seen within the first year and were sustained through year 3. In a post-hoc analysis, neither the prednisone dose nor QMG scores were significantly different between the two treatment groups in patients 50 years or older.³ An extension of the MGTX trial followed 68 (61%) participants from the original trial for two additional years. At 60 months, lower time-weighted average QMG scores and a reduction in average time-weighted prednisone dose favored thymectomy plus prednisone.⁴ A recent AAN Practice Advisory recommended that clinicians should discuss thymectomy with patients with AChR Ab+ generalized MG and should counsel patients considering minimally invasive thymectomy techniques that it is uncertain whether the benefit attained by extended transsternal thymectomy will also be attained by minimally invasive approaches (Level B).⁵

Ocular MG:

- 1. Ophthalmoparesis or ptosis in ocular MG that is not responding to anti-cholinesterase agents should be treated with immunosuppressant agents if symptoms are functionally limiting or troublesome to the patient. (Median 9, range 7-9)
- 2. Corticosteroids should be used as the initial IS agent in ocular MG. Steroid-sparing IS agents may be needed when corticosteroids alone are ineffective, contraindicated or not tolerated. (Median 9, range 6-9)
- 3. Data from a single small RCT suggest that low-dose corticosteroids may be effective for ocular MG and may avoid side effects associated with high-dose corticosteroids. (Median 9, range 4-9)
- 4. AChR Ab+ patients with ocular MG who do not respond adequately to acetylcholinesterases
- and who either prefer not to take IS therapy or have contraindications to or are refractory to
- IS agents may be offered thymectomy. (Median 8, range 5-9)

A small RCT comparing prednisone to placebo in 11 ocular MG patients who had previously failed to achieve minimal manifestation (MM) status after 4-6 weeks of pyridostigmine, found that five of six participants (83%) in the prednisone group achieved the primary end-point of sustained MM status at a median of 14 weeks on prednisone (median dose 15mg/day), compared to none of 5 in the placebo group.⁶ Three of the five placebo participants switched to prednisone

(60 mg/day) with rapid taper; two attained sustained MM status. A prospective cohort study of 13 consecutive ocular and 76 generalized MG patients evaluated the effect of immunosuppressive (IS) agents on ophthalmoparesis.⁷ Fifty-nine percent of patients had complete resolution of ophthalmoparesis within 12±2 months of initiation of IS agents. Patients with milder ophthalmoparesis had greater odds of symptom resolution in the first year of treatment. Median time to resolution was 7 months after IS agents were started.

Evidence for the efficacy of thymectomy in ocular MG is limited by the retrospective design of most published studies. In a case control study of 47 patients with non-thymomatous ocular MG who underwent thymectomy matched to 67 patients who refused surgery, there was no difference in the proportion of patients achieving stable remission at a median follow-up of 100-116 months.⁸ A retrospective analysis of 236 patients with thymomatous and non-thymomatous MG reported no improvement after thymectomy in 25 patients, of whom 17 (68%) were ocular or predominantly ocular, over 12 months of follow-up.⁹ In another retrospective case series of 52 patients with MG, only 2 of 11 patients with ocular MG (18%) achieved remission post thymectomy, in contrast to 28%-50% of generalized MG patients.¹⁰

A retrospective case series of 110 patients with ocular MG who underwent extended transsternal thymectomy reported that at a median follow up of 33.5 months, 26% achieved complete remission (defined as asymptomatic without medications for 12 months).¹¹ Five patients had a thymoma.¹¹ A retrospective case series of 49 non-thymomatous ocular MG and 12 ocular MG with thymoma undergoing thymectomy followed for a mean duration of 9 years reported a cure defined as asymptomatic without need for medications in 51%.¹² In yet another retrospective case series of transcervical thymectomy in MG, 57% of 12 patients with ocular MG achieved MGFA post-intervention status (PIS) of complete stable remission (CSR)¹³ at 5 years. ¹⁴ A subsequent case series of 151 patients with MG who underwent transcervical thymectomy followed for 5 years showed a higher odds ratio for remission in ocular MG compared to generalized MG without controlling for other variables (analysis performed by PN).¹⁵ In 12 patients with ocular MG undergoing thymectomy because of an abnormal chest CT scan, all but one required additional immunosuppression after thymectomy; 6 achieved remission at mean follow-up of 81 months.¹⁶ In a retrospective analysis of 50 juvenile MG patients undergoing thymectomy, of whom 46% were ocular, 50% showed improved PIS at a mean of 3.5 years follow-up.¹⁷ There was no difference between ocular and generalized MG. In a meta-analysis of 26 studies of thymectomy in non-thymomatous MG, the pooled CSR rate was 0.51.¹⁸ There was high heterogeneity in the meta-analysis model, indicating substantial differences among the included studies.

Rituximab:

Recommendation 1 is unchanged from the 2016 consensus guidance.¹

- 1. Rituximab should be considered as an early therapeutic option in patients with MuSK-Ab+ MG who have an unsatisfactory response to initial immunotherapy. (Median 9, range 4-9)
- 2. The efficacy of rituximab in refractory AChR-Ab+ MG is uncertain. It is an option if patients fail or do not tolerate other IS agents. (Median 8, range 4-9)

Most studies of rituximab (RTX) are retrospective and some combine patients with AChR-Ab, MuSK-Ab and seronegative MG. A multicenter blinded prospective review of MuSK-Ab+ MG patients demonstrated that 14 of 24 (58%) of patients treated with RTX achieved MM status and required only low dose IS therapy, compared to 5 of 31 (16%) of the non-RTX group.¹⁹ In a prospective open label study of 22 refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+, and seronegative MG, MG Manual Muscle testing (MMT) scores revealed significant improvement from baseline at mean follow-up of 29±19 months in the AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ groups.²⁰ Another prospective open label study of 14 patients with refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+ and seronegative MG reported improvement in MMT scores at mean follow-up of 22 months.²¹ The time to peak response after a single cycle of RTX was 4.5±1 months. A retrospective multicenter study of MuSK-Ab+ MG reported that RTX given in the dose of 375 mg/m² weekly for 4 weeks and then monthly for the next 2 months was associated with lower relapse rates (18%) compared to a regimen of two 1 gm infusions separated by 2 weeks (80%).²² A retrospective Austrian nationwide study of 56 patients with AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ MG reported that 26% of patients were in remission 3 months after treatment with varying dosing protocols of RTX. At a median of 20 months, 43% were in remission and 25% achieved MM status.²³ A single center retrospective study of 21 AChR-Ab+, 3 MuSK-Ab+ and 4 double seronegative MG patients found that muscle strength improved significantly from baseline at 6 months, and then stabilized up to 36 months, and PIS was improved in 43% at 6 months.²⁴ A retrospective combined analysis of previously published case reports of 169 patients between January 2000 and August 2015 reported that 72% of MuSK-Ab+ MG and 30% of AChR-Ab+ MG patients treated with RTX achieved MM status or better.²⁵ The number of cycles of RTX varied but did not have an effect on the response. A recent systematic review of previous studies of 165 patients with AChR-Ab+ MG treated with RTX concluded that despite heterogeneous outcome measures, significant clinical improvement was seen in 113 patients (68%), with 36% achieving remission.²⁶ A Phase II RCT of RTX (Beat-MG) enrolled 52 patients with generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG on a stable regimen of prednisone for 4 weeks or prednisone plus another IS agent for 6 months.²⁷ Two cycles of RTX 6 months apart were compared to placebo with the primary outcome being a steroid-sparing effect (≥ 75% reduction in mean daily prednisone requirements in the 4 weeks prior to week 52 compared to the 4-week period prior to randomization). The study was designed to assess futility (non-superiority). Preliminary results reported that the area under the curve for prednisone was not significantly different between RTX and placebo groups, with 60% on RTX and 56% on placebo achieving the primary outcome. There were no significant differences in mean QMG or MG-composite (MGC) changes between the groups. The study suggests that in mildly to

moderately symptomatic generalized AChR-Ab+ MG, RTX is unlikely to have a clinically meaningful steroid-sparing effect over 12 months.

Three cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported in MG. One was RTX related, although the patient had previously received other IS agents,²⁸ another patient was on azathioprine and prednisone²⁹ and the third patient was on prednisolone, IVIg and azathioprine.³⁰

Methotrexate:

- 1. While evidence from RCTs is lacking, oral methotrexate may be considered as a steroid-sparing agent in patients with generalized MG who have not tolerated or responded to steroid-sparing agents that are better supported by RCT data. (Median 9, range 5-9)

Studies on the use of methotrexate (MTX) in MG are limited and the available data do not provide convincing evidence of efficacy. In a retrospective case series of 16 patients with MG treated with MTX, (abstract only) 8 patients reduced pyridostigmine doses and 6 showed "clinical improvement."³¹ A prospective open-label case series published only as an abstract reported that 14 of 16 MG patients treated with MTX had an improved PIS on mean follow-up of 20.6 months.³² In a single-blinded trial, 24 patients with generalized MG on prednisone were randomized to MTX (11) or azathioprine (13).³³ At 24 months the average prednisone dose required to achieve and maintain MM status was lower in both MTX and azathioprine treated patients but was not different between the groups. At months 10 and 12, the prednisone dose was lower in the MTX group but the confidence interval includes clinically meaningful and nonmeaningful effects. Similar proportions of both groups achieved MM status, and there were no differences in QMG or MG-activity of daily living (MG-ADL) scores between the groups.³³ An RCT enrolled 50 patients with AChR-Ab+ MG taking prednisone at a dose of ≥ 10 mg/day. 34 Patients were randomized 1:1 to MTX 20 mg/week or placebo. There was no difference in the primary outcome measure, the area under the prednisone dose-time curve between months 4 and 12, and the mean 12-month change in QMG, MMT, MG-Quality of life (MG-QoL), MG-ADL and MGC were no different between treatment groups.

Eculizumab:

- 1. Eculizumab should be considered in the treatment of severe, refractory, AChR-Ab+ generalized MG. (Median 9, range 2-9)
- 2. The role of eculizumab in the treatment of MG is likely to evolve over time. Until further data become available to allow comparisons of cost and efficacy with other treatments, eculizumab should be considered after trials of other immunotherapies have been unsuccessful in meeting treatment goals. (Median 9, range 5-9)
- 3. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) or other local guidelines regarding immunization against meningococcal meningitis should be followed prior to treatment with eculizumab. (Median 9, range 8-9)
- 4. Future research should include assessment of the duration of eculizumab therapy necessary to achieve and maintain treatment goals, its efficacy in other MG populations (MG with thymoma, seronegative MG), and in other stages of disease (MG crises, exacerbations, early therapy in non-refractory AChR-Ab+ MG). (Median 8, range 4-9)

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody against the terminal C5 complement molecule.³⁵ Eculizumab prevents the formation of the membrane attack complex (MAC) and reduces damage caused by complement-fixing AChR antibodies.³⁶ In a Phase II crossover RCT of 14 patients with refractory generalized AChR-Ab+ MG, at the end of the first treatment period, 6/7 (86%) of eculizumab-treated patients achieved the primary endpoint of a 2-point reduction in the QMG score, compared to 57% with placebo.³⁷ A repeated measures mixed model of data from all visits revealed significant differences in QMG score favoring eculizumab. Eculizumab was well tolerated. In a phase III international multicenter RCT of 125 patients with refractory generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG (REGAIN), the primary outcome measure of change in MG-ADL score from baseline to week 26, measured by worst-rank ANCOVA, was not significantly different ($p=0.0698$) between eculizumab and placebo arms.³⁸ However, QMG score change on worst-rank ANCOVA, all pre-specified secondary endpoints (changes in QMG, MGC and MG-QOL15 scores and responder analyses of QMG and MG-ADL scores) and multiple sensitivity analyses showed a significant benefit for eculizumab. Participants who completed the 26-week REGAIN study were followed in an open label extension (OLE) within 2 weeks of completing REGAIN.³⁹ A pre-planned interim analysis of the OLE at 22.7 months median follow-up found a reduction in MG exacerbations by 75% compared to the year before REGAIN. In addition, 56% (65/116) of patients achieved MM status or pharmacologic remission. The magnitude of response on all clinical measures for the placebo patients in REGAIN who crossed over to receive eculizumab in the OLE was similar to the eculizumab treated patients in REGAIN. A clinically meaningful response in MG-ADL and QMG scores was seen in 55% and 39.7% of patients, respectively. Eculizumab was well tolerated. One case of meningococcal meningitis occurred despite vaccination in the OLE and the patient was successfully treated.

Vaccination against *Neisseria meningitidis* (both meningococcal conjugate MenACWY and serogroup B or MenB) is required at least 2 weeks prior to starting treatment with eculizumab. The conjugate ACWY vaccines available in the USA include Menveo® (1 dose, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Menactra® (1 dose, single booster 4 years after initial dose if needed, Sanofi Pasteur, Inc.). The two brands of MenB vaccine are Bexsero® (2 dose series, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Trumenba® (3 dose series, Pfizer, Inc.). The brands are not interchangeable, and a course should be completed with the same brand of the vaccine for all doses. The vaccine does not confer absolute protection against meningococcal meningitis. Antibiotic coverage, for at least 4 weeks after immunization is recommended if eculizumab is started prior to the two-week period post-vaccination. The recommendations for antibiotic coverage vary. Penicillin VK 250-500 mg every 12 hours is usually the first line chemoprophylaxis. 40, 41 Erythromycin 500 mg twice daily, Azithromycin 500 mg daily or Ciprofloxacin 500 mg daily are alternatives for penicillin allergic patients. 40-42 However, both fluoroquinolones and macrolides can worsen MG. Chemoprophylaxis of meningococcal infections in penicillin allergic patients can therefore be challenging, and infectious disease consultation may be required.

Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs):

- 1. The risk of MG and other immune-mediated neurologic illnesses should be discussed with patients who are candidates for ICIs. (Median 9, range 5-9)
- 2. At this time, there is no evidence to either support or refute the utility of AChR antibody testing in patients without MG prior to starting ICIs. (Median 8, range 7-9)
- 3. MG associated with ICIs is generally severe, with a high rate of respiratory crises. (Median 8, range 5-9)
- 4. Pre-existing MG does not constitute an absolute contraindication to the use of ICIs, at least in patients with well-controlled disease (MM status or better). However, in these patients:
 - o a. It may be prudent to avoid combined therapy (anti-CTLA-4 plus anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies), given the higher potential for severe irAEs.
 - o b. Close clinical monitoring, particularly of respiratory and bulbar function, is mandatory.
 - o c. Although the therapeutic response to ICIs seems to be less satisfactory in patients receiving immunosuppressants, MG treatment should be maintained and may even be restarted in patients whose MG is in remission prior to treatment with ICIs. (Median 8, range 5-9)
- 5. Early aggressive treatment with high-dose steroids in combination with plasma exchange or IVIg may be required in patients who develop overt MG while on ICIs. The decision to withdraw ICIs is determined by the oncologic status. (Median 8, range 7-9)

Immune checkpoints (ICPs) are most often inhibitory molecules expressed on the surface of T cells, which modulate the immune response and prevent host tissue damage due to uncontrolled responses to foreign or self-antigens. The immune inhibitory cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PDL1) are the best-characterized ICs and are targeted in cancer immunotherapy. CTLA-4 reduces T-cell activation, competing with CD28 in binding B7 molecules (CD80 and CD86) on antigen-presenting cells. PD-1 binds its ligands (PD-L1 and PD-L2) and reduces activated T-cell proliferation through the inhibition of specific phosphorylation pathways.^{43, 44} Monoclonal antibodies against CTLA-4, PD-1 and PD-L1 act by blocking these inhibitory ICP molecules in order to stimulate antitumor immunity (immune checkpoint inhibitors, ICIs). These include the CTLA-4 inhibitor ipilimumab, PD-1 inhibitors pembrolizumab, nivolumab and cemiplimab, and the PDL-1 inhibitors atezolizumab, durvalumab, and avelumab. Because of the up-regulation of the immune response, multisystem immune-related adverse events (irAEs) such as skin rash, thyroid dysfunction, pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, hypophysitis, and neurologic disorders including MG have been reported in patients receiving checkpoint inhibitors. The literature on irAEs of these drugs is rapidly evolving. De novo MG has been reported in patients treated with anti-CTLA-4 agents (ipilimumab),⁴⁵ PD1 inhibitors (nivolumab or pembrolizumab)⁴⁵⁻⁴⁷ and with combined (anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 or PD-L1) therapy.⁴⁵ The estimated frequency of MG among patients treated with PD-1 inhibitors ranges from 0.12% to 0.2%.⁴⁸⁻⁵² Exacerbation of pre-existing MG and subclinical AChR-Ab+ MG has been reported in patients treated with PD-1 inhibitors.^{45, 53, 54}

MG onset or exacerbation varies in severity and generally occurs in the early phase of treatment. MG can overlap with other immune-mediated peripheral and central neurological syndromes.^{48, 55} In a review of the literature combined with a single center experience, of 63 patients with MG due to ICIs, 52 had new onset MG and 11 had a flare of preexisting MG. Most received PD1 therapy. Concurrent myositis was diagnosed in 24 patients (37%), and myocarditis in five (8%); two had the triad of MG/myositis/myocarditis. Median time from ICI initiation to developing MG was 4 weeks (6 days- 16 weeks). Respiratory failure requiring mechanical ventilation occurred in 29 patients (45%). Patients with

MG/myositis/myocarditis developed respiratory failure more frequently than those with MG alone (54% vs. 42%). AChR-Ab titers were elevated in 37/56 (66%) of tested patients. Three patients had AChR-Ab when tested before ICI initiation and antibody titers increased at least 2-fold after ICI initiation. Intravenous corticosteroids were used in 59/63 patients. Thirty-eight patients received steroids as first line therapy and 24 (63%) improved. Four patients with ocular MG developed respiratory insufficiency after corticosteroid treatment. MG symptoms completely resolved in 12 patients (19%), improved in 34 (55%), and worsened in 16 (26%).⁵¹ In a review of 1834 patients receiving ICIs, four had MG, of whom one was AChR- Ab+. Three were associated with myositis. Three MG patients received combined CTLA-4 and PD1 ICIs and one received a CTLA4 ICI. Concurrent occurrence of MG with myocarditis and thyroiditis was also noted.⁵⁰ The diagnosis of ICI related MG can be challenging. Many cancer patients have fatigue or generalized weakness. The recognition of underlying neuromuscular disease may be delayed by the focus on the oncologic illness. Concurrent myositis may make MG difficult to diagnose especially when associated with ocular and bulbar weakness. Seronegative MG appears to be more frequent in these patients, making the diagnosis even more challenging.⁵⁰ The severity of the illness may be the result of multiple concurrent conditions including MG, myositis and myocarditis. Central nervous system involvement may occur in conjunction with MG or MG-myositis overlap.⁵⁰ Corticosteroid therapy appears to result in favorable outcomes.⁵⁰

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 09.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "myasthenia gravis"]
2	myastheni*:ti,ab,kw
3	(musk AND mg):ti,ab,kw
4	(Erb-Goldflam OR oppenheim*):ti,ab,kw
5	[mh ^"muscle weakness"]
6	((muscle* OR muscular) AND (weakness*)):ti
7	[mh ^"neuromuscular disease"]
8	((neuromuscular OR neuro-muscular) AND (disease* OR disorder*)):ti
9	((foley* AND denny* AND brown*) OR (fasciculation* AND cramp*)) AND (syndrom*)):ti
10	{OR #1-#4}
11	{OR #5-#9}
12	{AND #11, #2}
13	{OR #10, #12}
11	#13 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.11.2021 ^{1,2}

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	myasthenia gravis[mh]
2	myastheni*[tiab] OR (MuSK[tiab] AND MG[tiab])
3	Erb[tiab] AND (Goldflam*[tiab] OR Oppenheim*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

² Recherche in New PubMed gültig ab 18.05.2020

#	Suchfrage
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt])) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	((#5) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.11.2021 ³

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	myasthenia gravis[mh]
2	Myastheni*[tiab] OR (MuSK[tiab] AND MG[tiab])
3	Erb[tiab] AND (Goldflam*[tiab] OR Oppenheim*[tiab])
4	muscle weakness[mj]
5	(muscle*[ti] OR muscular[ti]) AND weakness*[ti]
6	Neuromuscular Diseases[mj:noexp]
7	(Neuromuscular[ti] OR "Neuro-muscular"[ti] OR oppenheim*[ti]) AND (disease*[ti] OR disorder*[ti])
8	((foley*[ti] AND denny*[ti] AND brown*[ti]) OR (Fasciculation*[ti] AND cramp*[ti])) AND syndrom*[ti]
	"Amyotonia Congenita"[ti] → veraltet keine Publ seit 1986
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	((#10) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

³ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

Referenzen

1. **Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, Vionnet J, Cachat F, Guzzo G, et al.** The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines* 2020;8(9).
 2. **Cataneo AJM, Felisberto G, Jr., Cataneo DC.** Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):99.
 3. **Liu C, Liu P, Ma M, Yang H, Qi G.** Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(17):e25622.
 4. **Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96(3):114-122.
 5. **Reis TA, Cataneo DC, Cataneo AJM.** Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;29(6):867-875.
 6. **Wang L, Huan X, Xi JY, Wu H, Zhou L, Lu JH, et al.** Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* 2019;25(5):647-658.
 7. **Zhang J, Chen Y, Zhang H, Yang Z, Zhang P.** Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):232.
- [A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO