

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

Generalisierte Myasthenia gravis

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 17.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	55
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	92
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	109
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	112
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	115
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	116
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	119
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	129
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	130
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	133
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	136
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	136
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	136
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	138
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anpassungen der Begleittherapien während der RCT-Phase der Studie ALNX1210-MG-306.....	12
Tabelle 3-2: Myasthenia Gravis Subgruppen.....	18
Tabelle 3-3: Klinische Klassifizierung der MG (modifizierte MGFA-Klassifizierung, 2000 (31)).....	21
Tabelle 3-4: Prävalenz der MG nach Region	42
Tabelle 3-5: Inzidenz der MG nach Region	47
Tabelle 3-6: Analyse von Daten aus dem deutschen Myasthenie-Register (MyaReg) (235) ..	50
Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ravulizumab sowie in Teilpopulation a und Teilpopulation b für Deutschland (239).....	51
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2022 bis 2027	54
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (in Teilpopulationen a und b) {Alexion Pharma Germany GmbH, 2022 #549}	57
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-15: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis	88
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) (34).....	98
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	104
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	105
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient). Darstellung der Berechnung in (34).....	110

Tabelle 3-21: Körpergewichts-basiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg	120
Tabelle 3-22: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach PP, PE oder IVIg.....	120
Tabelle 3-23: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/ 3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	121
Tabelle 3-24: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/ 3 ml und 1.100 mg/ 11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	122
Tabelle 3-25: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/ 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	122
Tabelle 3-26: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	123
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung	127
Tabelle 3-28: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	134
Tabelle 3-29: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	134
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	138

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Zwei Patienten mit AChR-assoziiierter okulärer MG	19
Abbildung 3-2: Vereinfachter Diagnosealgorithmus für MG	27
Abbildung 3-3: Flussdiagramm der Berechnung der Anzahl von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ravulizumab.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AChR	Acetylcholinrezeptor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
aHUS	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
AQP4	Anti-Aquaporin-4
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CBA	engl. cell-based assay
CD	Cluster of Differentiation
d. h.	Das heißt
DADB	Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DMG	Deutsche Myasthenie Gesellschaft
EOMG	Early onset Myasthenia gravis
ELISA	engl. enzyme-linked immunosorbent assay
EPAR	European Public Assessment Report
EPP	Endplattenpotenzial
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
Hz	Hertz
IA	Immunadsorption
IgG	Immunglobulin-G
IU	International Unit
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
LOMG	Late onset Myasthenia gravis
LRP4	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandte Protein 4
MAC	Membranangriffskomplex, engl. membrane attack complex
MG	Myasthenia gravis

Abkürzung	Bedeutung
MG ADL	Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living
MG-QoL15r	Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life
MGC	Myasthenia Gravis Composite
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MGFA PIS	MGFA der America Post-Intervention Status
mL	Milliliter
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
MyaReg	Myasthenie-Register
Neuro QoL Fatigue	Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NMJ	neuromuskuläre Endplatte, engl. neuromuscular junction
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
oMG	Okuläre Myasthenia gravis
PLEX	Plasmapherese, engl. plasma exchange
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RIA	Radioimmunassay
SFEMG	Einzelfaser-Elektromyografie, engl. single fiber electromyography
SGB	Sozialgesetzbuch
SNMG	Seronegative Myasthenia gravis
TAMG	Thymom-assoziierte Myasthenia gravis
VGSC	Natriumkanal der Membran, engl. neuronal voltage-gated sodium channel
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit gMG angewendet (1).

Ravulizumab wird des Weiteren angewendet zur Behandlung von (1):

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität und bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden und
- Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das zur Bewertung vorliegende Anwendungsgebiet lautet wie folgt:

- a) Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Eculizumab

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat am 10. März 2022 stattgefunden (2). Der G-BA bestimmte die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) getrennt für zwei Teilpopulationen. Auf Grundlage der Beratung teilte Alexion die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet in die folgenden Teilpopulationen:

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

Als geeignete Komparatoren in der von G-BA bestimmten Teilpopulation a wurden vom G-BA Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt.

Für die vom G-BA bestimmte Teilpopulation b, in welche Erwachsene mit AChR-Antikörperpositiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) eingeschlossen werden, wurde Eculizumab als zVT für Ravulizumab festgelegt.

Alexion stimmt mit der Entscheidung des G-BA überein und befürwortet Eculizumab als zVT für Patienten der Teilpopulation b da es gemäß der Zulassung in diesem Indikationsgebiet neben Ravulizumab die einzige weitere hierfür zugelassene medikamentöse Behandlung mit der Evidenz aus einer randomisierten Studie ist. Eculizumab hat sich in der deutschen Versorgungslandschaft zunehmend als eine der Standardtherapien von refraktären Patienten etabliert (3).

Zusammenfassend stimmt Alexion der Entscheidung des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien beider Teilpopulationen im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet von Ravulizumab zu.

Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung

Gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (4):

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.“

Zu Kriterium 1)

Zur Behandlung der gMG sind die Cholinesterase-Inhibitoren Pyridostigmin, Neostigmin, Distigmin, das Immunsuppressivum Azathioprin sowie die Glukokortikoide Prednisolon und Prednison grundsätzlich zugelassen. Der Komplementinhibitor Eculizumab ist für die

refraktäre gMG bei AChR-Antikörper-Antikörper-positiven Patienten zugelassen. Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Mycophenolat Mofetil im Off-Label-Use verordnungsfähig (5).

Zu Kriterium 2)

Als nicht-medikamentöse Behandlungen der gMG kommen grundsätzlich die Thymektomie und Plasmapherese in Betracht (6, 7). Eine Thymektomie wird bei einem generellen Vorhandensein eines Thymoms durchgeführt, welches lediglich bei 10 % bis 15 % der MG-Patienten auftritt (8) und als kausale Therapie für MG-Patienten ohne Thymom (6) (9) Laut G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie infrage kommen oder diese bereits erhalten haben (2). Die Plasmapherese wird laut der deutschen S2k-Leitlinie bei myasthenen Krisen und Exazerbationen eingesetzt (6), welche nicht Teil des Anwendungsgebietes von Ravulizumab sind. Beide nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen sind somit nicht als zVT in Betracht zu ziehen.

Zu Kriterium 3)

Für das Anwendungsgebiet der gMG 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 (IVIg)“ bei „myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen“ vor (5, 10, 11). Da die Behandlung von myasthenen Krisen und schweren Exazerbationen nicht Teil des Anwendungsgebietes von Ravulizumab ist, sind IVIg aus Sicht von Alexion nicht Teil der zVT. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, welcher IVIg als zVT ausgeschlossen hat (2).

Zu Kriterium 4)

Zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten und/oder in der Leitlinie empfohlenen Arzneimitteln besteht insgesamt eine Diskrepanz. Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis“ aus dem Jahr 2017 (derzeit unter Bearbeitung) wird bei der verlaufsmodifizierenden Therapie zwischen Basis- und Eskalationstherapien unterschieden (6). Für einen nicht-regulären Verlauf und im Fall von akuten Exazerbationen oder myasthenen Krisen, wird als dritte Kategorie die Interventionstherapie angeführt. Bei den Interventionstherapien zur Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen handelt es sich lediglich um Akuttherapien. Diese stellen im Gegensatz zur chronischen Behandlung der gMG mit Ravulizumab eine Sonderform dar und liegen, wie bereits erwähnt, nicht im Anwendungsgebiet von Ravulizumab, weswegen die in der Interventionstherapie eingesetzten Behandlungsmöglichkeiten keine geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapien darstellen.

Als Reservetherapie bei Therapieresistenz auf Ebene der Eskalationstherapien wird zudem im Off-Label-Use Cyclophosphamid als Pulstherapie empfohlen (6). Alexion schließt sich daher der Auffassung des G-BA an, welcher Cyclophosphamid als zVT ausgeschlossen hat (2).

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit gMG (1). Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien bestimmt (2):

Zu Teilpopulation a: Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung der gMG gewährleistet. Als geeignete Komparatoren werden hier vom G-BA Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt (2). Diese Komparatoren sind Teil der Basistherapiemaßnahmen, die laut der deutschen S2k-Leitlinie aus zwei Ansätzen bestehen: Zum einen aus Cholinesterase-Inhibitoren, die als symptomatische Therapie zunächst eingesetzt werden, um die neuromuskuläre Übertragung zu fördern und die Muskelschwäche abzumildern, und zum anderen aus Immunsuppressiva als verlaufsmodifizierende Therapie, um die schädliche Autoimmunreaktion zu reduzieren. Zur Cholinesterase-Inhibition wird primär Pyridostigmin empfohlen und zur Immunsuppression eine Kombinationstherapie aus Glukokortikoiden und einem Steroid-sparenden Erhaltungsimmunsuppressivum wie Azathioprin. Glukokortikoide werden aufgrund der Nebenwirkungen selten als Monotherapie eingesetzt (6).

Laut G-BA entspricht eine unzureichende Fortführung der Therapie nicht der Umsetzung der zVT. Ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollen daher noch Therapieanpassungen im Sinne von Therapieoptimierungen bestehen (2). Die stattgefundenen Anpassungen der Begleittherapie während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306, die für beide Teilpopulationen als Voraussetzung genannt wurden, sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Insgesamt wurde im Rahmen einer Therapieoptimierung die Begleittherapie bestehend aus Immunsuppressiva und Cholinesterase-Inhibitoren in beiden Studienarmen bei 42 Patienten mit insgesamt 120 Ereignissen angepasst. Im Placebo-Arm gab es bei 19 Patienten insgesamt 61 Therapieanpassungen und im Ravulizumab-Arm wurde die Therapie bei 23 Patienten mit insgesamt 59 Ereignissen angepasst.

Tabelle 3-1: Anpassungen der Begleittherapien während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 (12)

Begleit-therapie	Änderung	Placebo (N = 89)		Ravulizumab (N = 86)		Insgesamt (N = 175)	
		n (%)	E (%)	n (%)	E (%)	n (%)	E (%)
	Insgesamt	19 (21)	61 (100)	23 (27)	59 (100)	42 (24)	120 (100)
Gluko- kortikoide zur systemischen Anwendung	neu	1 (1)	5 (8)	2 (2)	3 (5)	3 (2)	8 (7)
	abgebrochen	0	0	2 (2)	2 (3)	2 (1)	2 (2)
	erhöht	3 (3)	3 (5)	3 (3)	4 (7)	6 (3)	7 (6)

		Placebo (N = 89)		Ravulizumab (N = 86)		Insgesamt (N = 175)	
	verringert	5 (6)	8 (13)	4 (5)	12 (20)	9 (5)	20 (17)
Immuno- globuline ^a	neu	13 (15)	31 (51)	5 (6)	11 (19)	18 (10)	42 (35)
Immun- suppressiva	abgebrochen	0	0	1 (1)	1 (2)	1 (1)	1 (1)
	erhöht	1 (1)	1 (2)	2 (2)	2 (3)	3 (2)	3 (3)
	verringert	1 (1)	2 (3)	3 (3)	3 (5)	4 (2)	5 (4)
Cholinesterase- Inhibitoren	erhöht	3 (3)	4 (7)	7 (8)	10 (17)	10 (6)	14 (12)
	verringert	4 (4)	7 (11)	7 (8)	11 (19)	11 (6)	18 (15)

% = n/N*100; E = Anzahl der Ereignisse; begleitende MG-Therapien sind definiert als MG-Therapien, die von den Patienten bei/nach der ersten Studienmedikamenteninfusion bis Woche 26 eingenommen wurden.

a: Immunglobuline sind nicht Teil der Basistherapie und lediglich zur Vollständigkeit der Anpassungen der Begleittherapien dargestellt.

Unter anderem bestimmte der G-BA Cholinesterase-Inhibitoren als Teil der zVT für die Teilpopulation a (Beratungsanforderung 2021-B-458) (2). In der Zulassungsstudie ALXN1210-MG-306 standen den Patienten als Teil der Begleittherapie als Cholinesterase-Inhibitoren prinzipiell Pyridostigmin, Neostigmin, Distigmin und Ambenonium zur Verfügung und wurden entsprechend angewandt (12). Jedoch ist Neostigmin in Deutschland nur als Injektionslösung erhältlich und weist eine kurze Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Gabe von 24 bis 80 Minuten auf, sodass eine häufige Gabe zur stabilen Inhibition der Cholinesterase notwendig wird (13). Aufgrund der intravenösen und häufigen Gabe ist Neostigmin nicht für die Dauertherapie geeignet und wird von Alexion nicht als zVT herangezogen. Ambenonium wird laut S2k-Leitlinie im Falle einer seltenen Bromid-Unverträglichkeit als Ausweichpräparat zu Pyridostigmin empfohlen (6), ist jedoch in Deutschland nicht mehr verfügbar und wird daher von Alexion ebenfalls nicht als zVT herangezogen. Edrophonium als weiterer Cholinesterase-Inhibitor hat mit einer kurzen Wirkdauer von ein bis zwei Minuten nach intravenöser Gabe lediglich diagnostische Relevanz und wird daher als zVT ebenfalls nicht in Betracht gezogen (6). Somit zieht Alexion in diesem Dossier in der Gruppe der Cholinesterase-Inhibitoren Pyridostigmin als zVT heran.

Insgesamt betrachtet wurde die vom G-BA bestimmte zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus) für die Teilpopulation a in der Studie ALXN1210-MG-306 adäquat umgesetzt, da den Patienten individuelle und über den Studienverlauf angepasste Therapieoptionen zur Verfügung standen. Alexion stimmt dem G-BA bei der Festlegung der zVT für diese Teilpopulation zu.

Zu Teilpopulation b: Bei Therapieresistenz oder unzureichendem Ansprechen auf die Basistherapie wird in die Eskalationstherapie gewechselt (6). Die S2k-Leitlinie sieht für die Eskalationstherapie zunächst eine Immunsuppression durch monoklonale Antikörper vor (6). Als Mittel der ersten Wahl wird Rituximab empfohlen. An dieser Stelle ist die aktuelle, bereits abgelaufene Behandlungsleitlinie offensichtlich durch neuere Erkenntnisse überholt, da die Empfehlung zur Rituximab-Therapie mittlerweile auf MuSK-Antikörper-positiven Patienten mit schwerem Verlauf beschränkt wird (7). Darüber hinaus ist Rituximab für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen und demnach nicht als zVT zu berücksichtigen. Für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG ist Eculizumab zugelassen, hat sich zunehmend in der Eskalationstherapie etabliert und wird zum Teil schon als Mittel der ersten Wahl für die refraktäre MG angeführt (14). Ravulizumab wird in Zukunft ebenfalls eine Rolle in der Eskalationstherapie spielen, da Ravulizumab eine neue Behandlungsoption mit einem monoklonalen Antikörper für eine fortgeschrittene Verlaufsform bietet. Für die Teilpopulation b stellt Eculizumab daher aus Sicht des G-BA (Beratungsanforderung 2021-B-458) die zVT für Ravulizumab dar (2). Dem schließt sich Alexion an.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Anwendungsgebiete von Ravulizumab und Eculizumab wurden der entsprechenden Fach- bzw. Produktinformation entnommen (1, 15). Die Angaben zur zVT aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV entnommen (2). Informationen zum Off-Label-Use von Mycophenolat Mofetil wurde der „Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“ entnommen (5).

Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gMG eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten durchgeführt. Die Suche nach Fachpublikationen wurde

in der Datenbank PubMed durchgeführt. Für diese Suche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: *generalisierte Myasthenia gravis*, *generalized Myasthenia gravis*, *Myasthenia gravis*, *gMG*, *MG*.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris®. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-458 Ravulizumab zur Behandlung von Myasthenia Gravis (gMG). 2022.
3. Howard JFJ, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2017;16(12):976-86.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2022 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2022.
6. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF2017.
7. 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.
8. Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(1):82-92.
9. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306: Clinical Study Report (PRIMARY ANALYSIS). 2021.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, Aktualisierung. 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Myasthenia gravis. 2014.
12. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306: Tables, Figures and Graphs Referred to but not Included in the Text. 2021.
13. Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk. Fachinformation: Neostigmin-Rotexmedica. Stand: August 2012. 2012.
14. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(2):113-24.

15. European Medicines Agency. Soliris, Eculizumab: EPAR Product Information. Stand: 09.09.2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Myasthenia gravis (MG) bedeutet schwere Muskelschwäche und ist eine seltene autoimmune neurologische Störung, bei der das Komplementsystem eine entscheidende Rolle spielt, die durch den Ausfall der neuromuskulären Übertragung bedingt ist. Die genaue Ursache für die Entstehung der MG ist jedoch noch nicht genau geklärt. In den meisten Fällen betrifft die Erkrankung zunächst die Augenmuskulatur und wird als okuläre MG (oMG) bezeichnet (1). Im Krankheitsverlauf weiten sich bei vielen Patienten die Einschränkungen auf weitere Muskelgruppen des Körpers aus und äußern sich beispielsweise in Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken und in Atembeschwerden. Häufig sind die Symptome zu Beginn des Tages milder und verschlechtern sich im Laufe des Tages, sodass einfache und alltägliche Tätigkeiten erschwert werden (2, 3). Ursächlich für eine MG ist die Bindung von Autoantikörpern an Proteine, die an der Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte beteiligt sind. Bei 90 % der Patienten können Autoantikörper gegen verschiedene muskuläre Strukturen als Ursache der Erkrankung identifiziert werden (4). Am häufigsten sind davon nikotinische Acetylcholinrezeptoren (AChR) betroffen. Die verschiedenen zirkulierenden polyklonalen Antikörper führen über drei relevante Pathomechanismen von der charakteristischen Muskelschwäche bis hin zur Lähmung betroffener Muskelgruppen: Die Komplement-vermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte, die funktionelle Rezeptorblockade sowie die vermehrte Endozytose und Degradation der AChR.

Klassifizierung der Myasthenia gravis

Typischerweise wird bei MG zwischen den beiden Verlaufsformen okulär und generalisiert unterschieden sowie der „paraneoplastischen“ Myasthenie beim Vorhandensein eines Thymoms. Die Krankheit beginnt bei ca. 85 % der Patienten zunächst mit okulären Symptomen (5). Bei ca. 10 % bis 20 % dieser Fälle bleibt die Symptomatik auf die okulären Muskeln beschränkt. Bei der Mehrheit der Patienten weiten sich die Symptome jedoch innerhalb der ersten Jahre nach Diagnose auf weitere Teile des Körpers aus, sodass man von einer generalisierten MG (gMG) spricht (5). Die gMG lässt sich in weitere Subgruppen aufteilen, die in Tabelle 3-2 dargestellt sind. Ein Großteil dieser Subgruppen sind meist mit AChR Autoantikörpern assoziiert. Dazu zählen mit 40 % gMG-Patienten mit spät einsetzender MG (engl. late onset MG, LOMG), 20 % mit früh einsetzender MG (engl. early onset MG, EOMG) und 10 % bis 20 % der gMG-Patienten mit einem Thymom (6). Weiter lassen sich Antikörper

gegen die muskelspezifische Kinase (MusK) oder gegen das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandte Protein 4 (LRP4) nachweisen. Ein Teil der Patienten bleibt seronegativ.

Tabelle 3-2: Myasthenia Gravis Subgruppen (3). Aufteilung der Subgruppen, die auf Grundlage von klinischen-, Antikörper- und thymischen Merkmalen sowie Krankheitsbeginn definiert wurden (7).

Subgruppe	Autoantikörper	Alter bei Beginn der Erkrankung	Anomalien der Thymusdrüse
Früh-einsetzende MG ^a	AChR	<50 Jahre	Allgemeine Hyperplasie
Spät-einsetzende MG	AChR	>50 Jahre	Allgemeine Atrophie
Thymom-assoziierte MG	AChR	Jedes Alter	Typ AB und B Thymom
MuSK MG	MuSK	Jedes Alter	Normal
LRP4 MG	LRP4	Jedes Alter	Normal
Seronegative MG	Keine erkannt	Jedes Alter	Variabel
Okuläre MG ^b	AChR, MuSK, LRP4 oder keine	Jedes Alter	Variabel

AChR: Acetylcholinrezeptor; LRP4: Lipoproteinrezeptor-bezogenes Protein 4; MG: Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Kinase.
^aDie jugendliche MG ist Teil der früh einsetzenden MG. Alle Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt können nur einer Untergruppe angehören.
^bDie okuläre MG umfasst die Patienten mit ausschließlich okulären Symptomen und keiner klinischen Schwäche in anderen Muskeln.

Im Folgenden werden die zwei Verlaufsformen oMG und gMG näher erläutert.

Okuläre Myasthenia gravis

Die okuläre Verlaufsform der MG äußert sich in Form von Ptosis (hängendes Augenlid) und Diplopie (Sehen von Doppelbildern). Betroffen sind bei der oMG die extraokulären Muskeln, welche die Augenbewegungen steuern (d. h. die superioren, inferioren, medialen und lateralen Recti sowie die superioren und inferioren Obliquen), der Muskelheber des Oberlides (Levator palpebrae) und der Augenringmuskel (Orbicularis oculi) (5). Die betroffenen Patienten klagen infolgedessen über Sehstörungen durch wechselnde Doppelbilder und ermüdende Oberlider, die bei beiden Augen ungleich und im Tagesverlauf fluktuierend auftreten können. Eine oMG wird etwas häufiger bei Männern beobachtet (8). In nur etwa 10 % bis 20 % der Fälle bleibt die Symptomatik auf die extraokulären Muskeln beschränkt (5, 9, 10).

In Abbildung 3-1 ist das klinische Bild von zwei Patienten mit AChR-assoziiierter oMG gezeigt, welches das bilaterale Erscheinungsbild verdeutlicht (11). Die MG der weiblichen Patientin äußert sich durch eine Ophthalmoplegie (Lähmung der Augenmuskulatur) und Ptose des linken

Auges (Abbildung 3-1A). Der männliche Patient leidet an Ophthalmoplegie und Ptose des rechten Auges (Abbildung 3-1B). In Abbildung 3-1B ist das Ausmaß der oMG vor der Behandlung dargestellt und in Abbildung 3-1C 1 Jahr nach einer immunsuppressiven Behandlung (11).

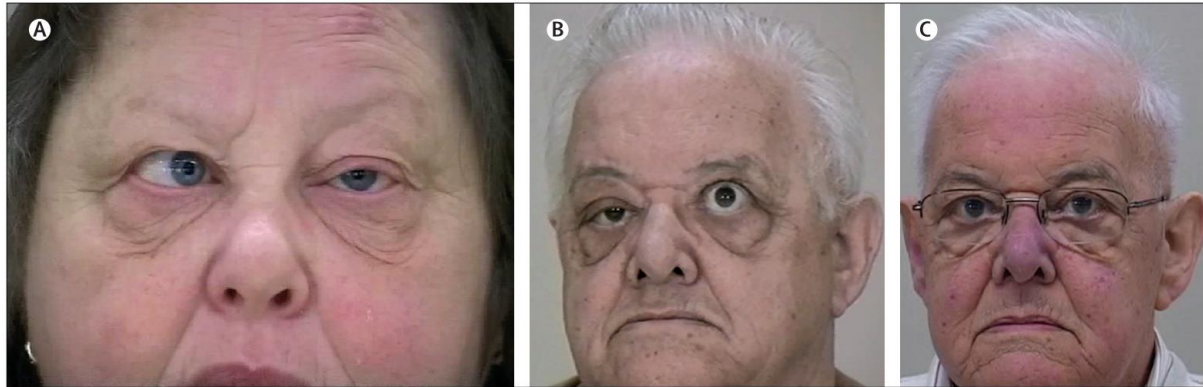


Abbildung 3-1: Zwei Patienten mit AChR-assoziierter okulärer MG (11). Weibliche Patientin mit Ophthalmoplegie und Ptosis des linken Auges (A). Männlicher Patient mit Ophthalmoplegie und Ptose des rechten Auges vor der Behandlung (B) und 1 Jahr nach einer immunsuppressiven Behandlung (C).

Generalisierte Myasthenia gravis

Bei 80 % der Patienten mit initialen okulären Symptomen entwickelt sich die Erkrankung, typischerweise nach 2 bis 3 Jahren, zu einer schwereren Form der gMG (9). Die gMG betrifft eher mehr Frauen als Männer (12, 13). Diese kann neben der okulären Muskeln alle quergestreiften Muskelgruppen wie die des Bulbus (Zungen-, Schlund- und Kehlkopfmuskulatur) und der proximalen Gliedmaßen betreffen (3, 9, 14). Die Patienten leiden an Schluck- und Sprechproblemen, Problemen den Kopf zu halten, Atembeschwerden und einer Schwäche/Ermüdung der Arm- und Beinmuskulatur (15). Besonders bei der generalisierten Verlaufsform kann es zu lebensbedrohlichen Verschlechterungen kommen, die als myasthene Krisen bezeichnet werden, diese können sich z.B. durch Lähmungen der Atemmuskulatur äußern und eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich machen (3).

Refraktäre gMG

Patienten mit nur leichten bis mäßigen motorischen Symptomen werden mit der Basistherapie bestehend aus z.B. Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva behandelt, die bei den meisten Patienten zu einem guten und stabilen Gesundheitszustand führt. Jedoch spricht ein Teil der Patienten auf die in der Basistherapie zur Verfügung stehenden Therapeutika beispielsweise nicht ausreichend (innerhalb von 12 Monaten) an, leidet an nicht tolerablen Nebenwirkungen oder entwickelt gehäuft myasthene Krisen oder Exazerbationen trotz adäquater immunsuppressiver Therapie. Dabei wird von einer refraktären gMG gesprochen, welche je nach Definition von Refraktärität schätzungsweise 10 % bis 30 % der Patienten betrifft (3, 11, 16, 17).

Um refraktäre und nicht-refraktäre Patienten zu differenzieren, werden verschiedene Ansätze gewählt, was auch die unterschiedliche Prävalenz der refraktären MG in der Literatur erklärt. Die Definition der refraktären gMG beeinflusst jedoch auch die klinische Entscheidung einer möglichen Therapie (18). Die bisher verwendeten Definitionen umfassen ein heterogenes Spektrum, und beziehen sich beispielsweise auf die Schwere der Erkrankung, die mittels des MG-ADL-Fragebogens festgestellt werden kann. Des Weiteren finden sich auch Definitionen der Refraktärität, die das Therapieversagen, wie z.B. die fehlende therapeutische Wirkung von zwei oder drei Immunsuppressiva beinhalten (18-20). Die Definition der refraktären Patienten in der Studie ECU-MG-301 für Eculizumab, der zVT der Teilpopulation b, beinhaltet entweder Patienten,

- die mindestens seit einem Jahr eine erfolglose Behandlung mit zwei oder mehr immunsuppressiven Therapien hatten, d. h. Patienten, deren Alltagsaktivitäten trotz immunsuppressiver Therapien weiterhin eingeschränkt waren oder
- die mindestens eine erfolglose Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie und Notwendigkeit eines dauerhaften Plasmapherese (engl. plasma exchange, PLEX) oder intravenösen Immunglobulinen (IVIg) zur Kontrolle der Symptome hatten, d. h. die Patienten benötigten mindestens alle 3 Monate über die letzten 12 Monate regelmäßig PLEX oder IVIg zur Behandlung von Muskelschwäche (20) (18, 19)

Klassifizierung nach beteiligten Antikörpern

Die MG kann labordiagnostisch nach dem Vorhandensein von spezifischen pathogenen Autoantikörpern klassifiziert werden, die sich gegen unterschiedliche Proteine der postsynaptischen neuromuskulären Endplatte richten. Zu diesen zählen z.B. Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR), gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) und gegen das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandte Protein 4 (LRP4) (21, 22). Autoantikörper sind ein diagnostischer Marker und an der zugrundeliegenden Pathogenese der MG beteiligt (11, 23, 24). Insgesamt werden bei 5 % der MG-Patienten Antikörper gegen MuSK identifiziert (25, 26). MuSK sind für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von AChR-Clustern an der neuromuskulären Endplatte entscheidend (23). Darüber hinaus wurden Antikörper gegen LRP4 (21) und Cortactin (27) bei 1% bis 3% beschrieben. In ca. 15 % der Fälle ist das Autoimmunziel unbekannt, diese werden als seronegativ (SNMG) bezeichnet (7). Mit 80 % der MG-Patienten werden AChR-Autoantikörper am häufigsten nachgewiesen (4, 28). Durch die an AChR gebundenen Autoantikörper ist die Signalübertragung auf Seiten der Postsynapse gestört. Diese Bindung führt zur Aktivierung der klassischen Komplementkaskade und einer daraus resultierenden Schädigung der neuromuskulären Endplatte. Im Abschnitt der Diagnose wird auf die verschiedenen Autoantikörper und deren Nachweis näher eingegangen (siehe unten).

Klassifizierung nach Krankheitsbeginn

Neben den zuvor beschriebenen Klassifizierungen kann die MG in früh einsetzende MG (engl. early-onset Myasthenia gravis, EOMG) und spät einsetzende MG (engl. late-onset Myasthenia gravis, LOMG) eingeteilt werden. Je nach Publikation liegt die Altersgrenze zur

Unterscheidung von EOMG und LOMG bei einem Alter von 45 bis 50 Jahren bei Krankheitsbeginn. Beide Subtypen sind meist mit AChR Autoantikörpern assoziiert und unterscheiden sich in den klinischen Merkmalen und der Pathogenese, eindeutige Unterschiede im Therapieansprechen und für die Prognose sind jedoch weniger gut beschrieben (29). Neben den Patienten mit EOMG und LOMG gibt es eine weitere Subgruppe, die als Thymom-assoziierte MG (TAMG) bezeichnet wird und auf die im Folgenden nicht näher eingegangen wird.

Klassifizierung nach klinischer Krankheitsschwere (MGFA Klasse)

Die gebräuchlichste Klassifizierung der MG wurde von der amerikanischen Myasthenia gravis Gesellschaft (engl. Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) entwickelt. Die MGFA modifizierte dabei die Klassifizierung nach Osserman aus dem Jahr 1958 (30), um Patienten mit gleichartigen klinischen Charakteristika zu berücksichtigen. Diese hat Einzug in die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der MG gefunden und ist in Tabelle 3-3 dargestellt (31).

Tabelle 3-3: Klinische Klassifizierung der MG (modifizierte MGFA-Klassifizierung, 2000 (31))

Klasse	Charakteristika
I	rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung *
Die Klassen II bis IV lassen sich in 2 Subgruppen unterteilen	
a	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
b	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
* Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit: Klasse IVb	

Bei der MGFA-Klassifizierung sind die Krankheitscharakteristika/ Schweregrade in Klassen von I bis V unterteilt. Dabei stellt Klasse I die rein okuläre MG dar. In Klasse II bis IV befinden sich unterteilt nach Schweregrad Patienten mit gMG, die sich jeweils in zwei Subgruppen unterteilen: (a) mit Muskelschwächen, die hauptsächlich Extremitäten und/oder Gliedergürtel betreffen und (b) mit besonderer Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur. Klasse V beinhaltet besonders schwer betroffene Patienten, die intubationsbedürftig sind.

Pathomechanismus der generalisierten Myasthenia gravis

Die MG ist eine heterogene Autoimmunerkrankung, bei der die neuromuskuläre Signalübertragung durch verschiedene Autoantikörper gestört ist (32). Bei einem gesunden Menschen kontrahiert der Muskel infolge der Signalübertragung aus dem zentralen

Nervensystem (ZNS) über die Motoneuronen an der neuromuskulären Endplatte an die Muskelfasern. Zur Signalübertragung wird Acetylcholin (ACh) als Neurotransmitter in den synaptischen Spalt abgegeben und bindet an AChR der Muskelzelle. Daraufhin wird ein Endplattenpotenzial induziert und verstärkt. Bei Überschreiten eines bestimmten Schwellenwerts wird durch das Endplattenpotenzial ein Aktionspotential in der Muskelzelle ausgelöst und es kommt zur Muskelkontraktion, die einen normalen Bewegungsablauf durch Muskelkraft ermöglicht (33-35).

Bei MG ist die Weiterleitung des Aktionspotentials aus dem ZNS an die Motoneuronen der Muskelzelle unter anderem durch gebundene Autoantikörper auf der Seite der Postsynapse gestört (4, 36, 37). Die Bindung der Antikörper an AChR initiiert die Aktivierung des klassischen Komplementwegs, eines der wichtigsten Pathomechanismen der MG (38). Die aktivierte Komplementkaskade führt zu einer lokalen Schädigung der muskulären Membran durch Perforation und zur Freisetzung von AChR-haltigen Membrantrümmern in den synaptischen Spalt (38). Die geschädigte Membran zeigt infolgedessen eine verringerte Reaktion auf ACh, sodass ein Muskelaktionspotenzial nur noch schwer aufgebaut werden kann (39). Der Muskel kann so nicht ausreichend angesteuert werden und es kommt zur charakteristischen Muskelschwäche der MG (38). Die Hemmung des Komplementsystems ist demnach ein wichtiger therapeutischer Ansatz für MG-Patienten. Der Erfolg dieser Therapieart wurde bereits mit Eculizumab eindrucksvoll demonstriert. Unter dieser Therapie zeigte sich bereits eine Woche nach Therapiebeginn eine signifikante und anhaltende Verbesserung des klinischen Zustands der Patienten und sie erlitten seltener Exazerbationen (40). Ravulizumab wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet gMG zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab gezielt entwickelt und wirkt ebenfalls als C5 Komplementinhibitor. Auch mit Ravulizumab verbesserten sich die MG-spezifischen Symptome bereits nach einer Woche signifikant gegenüber Placebo, wie in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels des patientenrelevanten krankheitsspezifischen Fragebogens MG-ADL zu beobachten war ($p = 0,0265$) (41, 42).

Es herrscht eine große inter-individuelle Variabilität der Muskelschwäche wie auch intra-individuelle über den zeitlichen Verlauf hinweg, sowohl langfristig als auch kurzfristig über den Verlauf eines Tages. So können alltägliche Aktivitäten wie das Zähneputzen am Morgen noch möglich und am Abend deutlich erschwert oder unmöglich sein (15). Einige Faktoren, die theoretisch zu dieser Variabilität beitragen könnten, sind die Diffusionsgeschwindigkeit von AChR-Autoantikörpern aus dem Serum in den synaptischen Spalt der neuromuskulären Endplatte, die Anzahl der AChR in diesem Raum, die angegriffen werden müssen, bevor ein Defizit in der Übertragung auftritt, und synaptische Kompensationsmechanismen, wie es in Tiermodellen beobachtet werden konnten (43-45). Diese adaptiven Reaktionen würden jeweils dazu beitragen, die pathogenen Auswirkungen des Komplementangriffs auf die neuromuskuläre Übertragung zu reduzieren. Der Grad der Expression von Komplementregulatoren wie DAF (Abbaubeschleunigender Faktor; engl. decay-accelerating factor) oder CD59 könnte ebenfalls das Ausmaß der Schädigung der neuromuskulären Endplatte beeinflussen (38). Dies ist besonders wichtig, da der Komplementangriff sowohl die AChR-haltige Membran schädigt (Verringerung der Empfindlichkeit gegenüber ACh) als auch

infolgedessen die Anzahl der spannungsgesteuerten Natriumkanäle (Erhöhung des Schwellenwerts für das Muskelaktionspotenzial) reduziert (39). Es scheint wahrscheinlich, dass jeder dieser modulierenden Faktoren von Patient zu Patient und von Muskel zu Muskel unterschiedlich ist und die für alle Verlaufsformen der MG charakteristische variierende Schwäche und Ermüdung erklären könnte.

Es lassen sich drei molekulare Pathomechanismen zusammenfassen: (1.) die Komplement-vermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte, (2.) die funktionelle Rezeptorblockade sowie (3.) die vermehrte Internalisierung und Degradation der AChR. Durch diese drei Pathomechanismen wird das Erreichen eines überschwelligen Endplattenpotenzial stark beeinträchtigt, das Muskelkontraktionen auslösen könnte und es kommt zur charakteristischen Muskelschwäche der MG (33).

Durch die zugrundeliegenden Pathomechanismen und die fluktuierende Natur der Muskelschwäche ist die MG sowohl immunologisch als auch klinisch sehr heterogen. Dies erfordert stets eine individuell ausgerichtete Therapie (46). In der aktuellen S2k-Leitlinie (31) wird zum Einsatz von Glukokortikoiden (47), Immunsuppressiva (48) und hochdosierten Immunglobulinen (49) geraten. Jedoch geht die Therapie mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen sowie einem teilweise spät einsetzenden Therapieerfolg einher. Die Therapie von Immunsuppressiva setzt z.B. erst mehrere Monate nach Therapiebeginn ein (50-53). Dies liegt an dem zugrundeliegenden Wirkmechanismus - wie beispielsweise der Langzeitimmunsuppressiva Azathioprin und Mycophenolat Mofetil, die beide ähnlich wirken. Beide reduzieren die Vermehrung von Lymphozyten, besonders der B- und T-Lymphozyten, sodass eine vollständige Wirksamkeit erst nach Monaten erreicht wird (siehe Abschnitt 3.2.2) (54, 55). Deswegen erfolgt eine solche Immunsuppression durch Zelldepletion häufig in Verbindung mit einem schnellwirksamen Glukokortikoid, um die Latenzzeit zu überbrücken und einen möglichst raschen Therapieeffekt zu erreichen. Die Ansprechrate von Glukokortikoiden wird mit 70 % bis 80 % innerhalb weniger Wochen angegeben (56). Bei der Behandlung mit Ravulizumab hingegen tritt eine sofortige, vollständige und anhaltende Hemmung von freiem Serum-C5 auf und es erfolgt somit eine rasche Besserung der Symptome (57).

Symptomatik und Krankheitslast durch MG

Die Ermüdbarkeit der Muskeln und die fluktuierende Natur der MG-spezifischen Symptome sind ein Hauptmerkmal der Erkrankung. Die Patienten beschreiben ihr Befinden morgens oft als am besten mit einer Verschlechterung über den Tag und dem schlechtesten Befinden am Abend. Ruhepausen oder kurzer Schlaf können zu einer leichten Besserung führen (15, 58).

Die Diplopie (Doppelbilder) kann Betroffene enorm im Arbeits- und Alltagsleben einschränken, da es ihnen schwerfällt, die Umwelt richtig wahrzunehmen: Höhen, Tiefen und Entfernungen werden falsch eingeschätzt. Betroffene haben plötzlich Orientierungsschwierigkeiten, greifen an Gegenständen vorbei oder haben Probleme beim Gehen (59, 60). Die Ptosis (hängendes Augenlid) kann bilateral oder unilateral sein (58). Die

sichtbare Ptosis beeinflusst das Selbstbewusstsein der Betroffenen mitunter enorm und kann zu sozialem Rückzug führen (61).

Die gMG betrifft neben den okulären Muskeln auch Muskeln des Bulbus, des Halses und der proximalen Gliedmaßen (3, 9, 14). Etwa 10 % bis 15 % der gMG-Patienten weisen eine bulbäre Dysfunktion auf (9). Die Patienten können aufgrund der Ermüdung des Kiefers im Verlauf der Mahlzeit oder im Tagesverlauf Schwierigkeiten beim Kauen entwickeln. Auch das Schlucken kann aufgrund einer Schwäche der Rachen- oder Zungenmuskulatur beeinträchtigt sein, wobei die Schluckstörung bei Flüssigkeiten häufiger auftritt als bei fester Nahrung. Aufgrund der Beteiligung des weichen Gaumens berichten einige Patienten über nasales Erbrechen von Flüssigkeit oder Hustenanfälle nach dem Essen oder Trinken, wobei letztere auf Aspiration zurückzuführen sind. Wenn diese Kau- und Schluckstörungen zunehmen oder anhalten, kann es zu einer Unterernährung bei den Patienten kommen, die ebenfalls den Einsatz einer Magensonde erforderlich machen kann (16, 62).

Ein weiteres schweres Symptom der MG ist eine Atemmuskelschwäche, die bei bis zu 40 % der gMG-Patienten auftreten und zu Dyspnoe bei Anstrengung oder auch Orthopnoe (Dyspnoe im Liegen) führen kann (9, 63). Bei starker Ausprägung führt die Atemmuskelschwäche zu einer Beatmungspflicht und langen Hospitalisierungsphasen. Ebenfalls ist die Prävalenz von schlafbezogener Atmungsstörung und obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten mit MG höher als in der Allgemeinbevölkerung. Diese Schlafstörungen korrelieren mit dem Ausbleiben einer Remission oder der vermehrten Notwendigkeit von Immunsuppressiva (64, 65). Des Weiteren leiden MG-Patienten an Dysarthrie, also an durch MG bedingten Sprechstörungen. In der Klinik wird diese Ermüdbarkeit der Sprache anhand von laut ausgesprochenen Zählens von 0 bis 100 induziert. Ebenso wird bei MG-Patienten von bifazialer Schwäche berichtet, die dazu führen kann, dass die Patienten an einem ausdruckslosen Gesichtsausdruck, Schwierigkeiten beim Lächeln, Schwierigkeiten beim Pfeifen und der Unfähigkeit, die Augenlider vollständig zu schließen, leiden (66). Der Mangel an Mimik, um z.B. Gefühle richtig zu zeigen, kann für die Patienten ebenfalls eine Ursache des sozialen Rückzugs sein. In einigen Fällen führt die Schwächung der Halsbeugung (Nackenbeugeschwäche) dazu, dass MG-Patienten den Kopf hängen lassen. Dies ist häufiger bei MuSK-Antikörper-positiven MG-Patienten der Fall (14, 63, 67). Wenn eine Schwäche der Gliedmaßen auftritt, sind meist die proximalen Muskeln betroffen. Dies schränkt die Patienten besonders ein, da es die Fähigkeit des Patienten die Arme anzuheben, Treppen zu steigen oder von Stühlen aufzustehen, betrifft. Ebenfalls berichten die Patienten über multidimensionale Erschöpfungszustände (Fatigue), die auch die kognitive Arbeit erschweren können (68-70). Diese Erschöpfungszustände im Zusammenspiel mit Bewegungsschwierigkeiten können das Familienleben, den Beruf und die Lebensqualität deutlich einschränken und sich folglich zu einer starken psychischen Belastung entwickeln (16, 71).

Refraktäre gMG

Durch ein unzureichendes bis fehlendes Therapieansprechen ist der Leidensweg von refraktären gMG-Patienten meist lang und geprägt von wechselnden Therapien, häufigen Hospitalisierungen sowie einem erhöhten Risiko für Exazerbationen und myasthenen Krisen

(16, 69). Im refraktären Krankheitsverlauf kann insbesondere die Mobilität der Patienten stark eingeschränkt sein und die Patienten sind auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen (69). Des Weiteren können refraktäre Patienten aufgrund einer eskalierenden Dysphagie unterernährt sein (62). Ebenfalls korreliert das Ausbleiben einer Remission mit einer erhöhten Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen (64, 65). Zudem kann das Führen eines Kraftfahrzeugs zu unsicher oder gar unmöglich werden, was u.a. die Flexibilität und Unabhängigkeit der Patienten deutlich einschränkt (16). Insgesamt beeinträchtigt die mangelnde Symptomkontrolle auch die Arbeitsfähigkeit, was die Unabhängigkeit der Patienten beschneidet und finanzielle Auswirkungen auf die Patienten und deren Familie hat (16, 72-74). Eine japanische Studie mit 917 Patienten bestätigte dies mit einer signifikanten Korrelation zwischen unzureichender Kontrolle der MG-Symptome und Arbeitslosigkeit (75). Zusammenfassend kommt es bei refraktären gMG-Patienten durch mangelnde Symptomkontrolle zu den meist erheblichen alltagsrelevanten myasthenen Symptomen, wie oben unter „Symptomatik und Krankheitslast durch MG“ beschrieben, eine MG-bedingte reduzierte Lebensqualität und eine starke psychische Belastung (16).

Myasthene Krisen und Exazerbationen

Myasthene Krisen und Exazerbationen sind die kritischsten Ereignisse der MG und können lebensbedrohlich sein (76). Eine Exazerbation ist die Vorstufe einer myasthenen Krise. Die Exazerbationen und myasthenen Krisen sind durch eine Verschlimmerung der Muskelschwäche gekennzeichnet, die innerhalb weniger Tage, seltener innerhalb weniger Stunden auftritt (76). Die myasthene Krise tritt bei 15 % bis 20 % der gMG-Patienten auf und muss intensivmedizinisch versorgt werden, da diese mit Atemversagen einhergehen und eine Intubation und mechanische Beatmung erforderlich machen kann. Ebenfalls kann das Legen einer Magensonde zur Unterstützung der Ernährung und zur Verhinderung von Aspiration im Zusammenhang mit Dysphagie nötig sein (77). Behandelt wird die myasthene Krise meist mittels IVIg und zusätzlich PLEX, welche meist mit einer schnellen Besserung einhergeht (76). Die durchschnittliche Zeit nach Auftreten der gMG bis zur ersten myasthenen Krise liegt etwa zwischen 8 bis 12 Monaten. Bei einem Fünftel der Patienten ist es sogar das erste Anzeichen einer MG (78-80). Myasthene Krisen wurden dabei häufiger bei MuSK-Antikörper-positiven MG-Patienten als mit anderen Autoantikörper-Assoziationen beschrieben (9, 67, 81). Insbesondere refraktäre Patienten leiden durch unzureichende Symptomkontrolle häufiger an Exazerbationen und myasthenen Krisen (69). Des Weiteren sind Patienten mit Komorbiditäten sowie im höheren Lebensalter gefährdet. Häufigste Ursachen, die eine myasthene Krise oder Exazerbation hervorrufen können, sind Infektionen und Fehler bei der Medikamenteneinnahme. Beispielsweise kann eine unzureichende oder zu früh abgebrochene Immunsuppression Grund für eine Krise oder Exazerbation sein (80, 81).

Fazit

Zusammenfassend hat die MG erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten (82-88). Die gMG ist eine Erkrankung, die Patienten einschränkt und im Alltagsleben fordert. Neben der unvorhersehbaren, fluktuierenden Muskelschwäche, die die Patienten in ihrem Alltag, während der Arbeit (falls diese noch ausgeführt werden kann) und im Familienleben stark beeinträchtigen (15), leiden die Patienten meist auch an den

Nebenwirkungen der Therapie (68) oder seltener im Falle refraktärer Patienten sogar unter einem Ausbleiben des Therapieansprechens (16). Bei gutem Therapieansprechen können die Symptome der meisten Patienten gut behandelt werden. Jedoch können bei einigen Patienten die Symptome nicht ausreichend kontrolliert werden oder sie leiden unter häufigen Exazerbationen und myasthenen Krisen. Insbesondere refraktäre MG-Patienten müssen einen langen Leidensweg erdulden, der wechselnde Therapien und häufige Hospitalisierungen durch Exazerbationen und myasthene Krisen mit sich bringt (16, 69). Daher haben MG-Patienten eine geringere Lebensqualität und können dadurch auch unter Angst-, Panik- und depressiven Störungen leiden (82, 89).

Diagnose

Die Anamnese startet zunächst laut der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der MG mit gezielten Fragen nach Doppelbildern, Kau-, Schluckbeschwerden, Gewichtsabnahme und abnormer Ermüdung proximaler Muskelgruppen (31). Dabei ist die Muskelschwäche das Hauptsymptom und -zeichen bei MG-Patienten. Die Kombination aus der Lokalisierung der Schwäche, der zeitlichen Veränderung der Schwäche und der belastungsinduzierten Schwäche, gibt in der Regel für alle Untergruppen deutliche Hinweise auf die Diagnose der Krankheit. Jedoch kann der fluktuierende Charakter der Symptome die Diagnose der MG auch erschweren. In einer Studie von Beekmann et al. mit 100 konsekutiven MG-Patienten wurde beispielsweise beschrieben, dass sich die Diagnose bei 34 % der Frauen und 10 % der Männer mehr als 2 Jahre hinzog. Dabei konnte keine genaue Ursache der Verzögerung ausgemacht werden, da jeder Patient in dieser Hinsicht individuell sei (90). Bei älteren Personen mit Augenmuskelschwäche und bulbären Symptomen wird bisweilen eine zerebrovaskuläre Erkrankung des Hirnstamms vermutet. Bei jüngeren Personen können unspezifische Ermüdungsstörungen Teil der Differentialdiagnosen sein (11, 36, 91, 92). Insgesamt werden ebenfalls häufig Differenzialdiagnosen, wie beispielsweise das Lambert-Eaton-Syndrom, Botulismus, okuläre Symptome bei Multipler Sklerose und weitere neuromuskuläre Erkrankungen, gestellt (31).

Der Diagnosealgorithmus ist in Abbildung 3-2 vereinfacht dargestellt. Dieser beinhaltet als Schlüsselemente zur diagnostischen Abklärung von Patienten mit Verdacht auf MG: Die Bewertung der klinischen Symptome und Anzeichen, Antikörpertests, Neurophysiologie, Thymusbildgebung und das Ansprechen auf die Therapie. Im weiteren Verlauf sind die einzelnen diagnostischen Tests genauer erläutert.

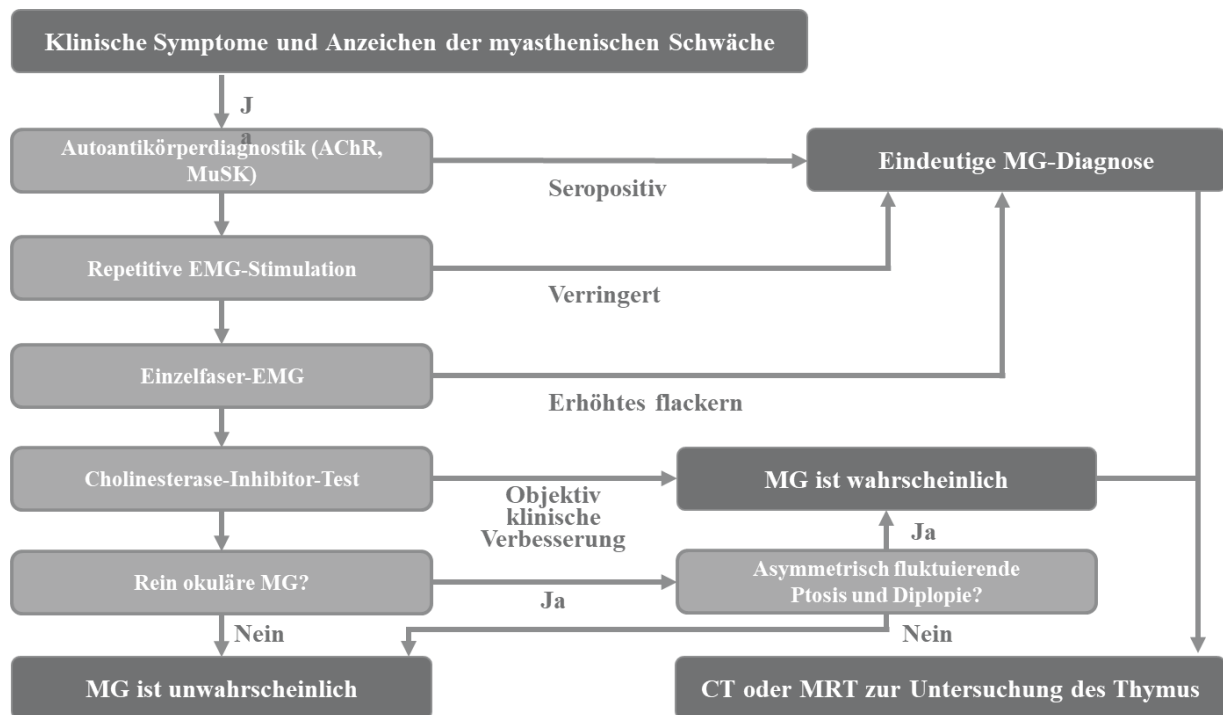


Abbildung 3-2: Vereinfachter Diagnosealgorithmus für MG (3). Bewertung der klinischen Symptome und Anzeichen, Antikörpertests, Neurophysiologie, Thymusbildgebung und das Ansprechen auf die Therapie sind die Schlüsselemente bei der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Verdacht auf MG.

Autoantikörperdiagnostik

Durch den Nachweis von MG-spezifischen pathogenen Antikörpern kann eine sichere Diagnose der MG gestellt werden und hilft des Weiteren bei der Klassifizierung der Krankheit (3, 67, 93). Historisch wurden MG-Patienten zuerst auf Autoantikörper gegen den AChR untersucht (93). Die übrigen Patienten ohne sicheren AChR-Antikörper-Nachweis wurden zunächst als seronegativ eingestuft. Nach aktuelleren Erkenntnissen konnte einem Teil dieser als zunächst seronegativ eingestuften MG-Patienten die Beteiligung von MuSK-Antikörpern oder LRP4-Antikörpern zugeordnet werden (21, 25).

AChR-Antikörper

AChR-Autoantikörper sind bei mehr als 80 % der MG-Patienten nachweisbar und können in drei Typen eingeteilt werden: Bindend, blockierend und modulierend (23, 94). Das Standardverfahren zum Nachweis von AChR-Autoantikörpern ist der zellfreie Radioimmunassay (RIA). Dabei wird die IgG-Bindung an ^{125}I - α -Bungarotoxin-markierte AChR durch einen Radioimmunpräzipitationstest gemessen (95). Ein positiver Test bestätigt meist die Diagnose einer MG, allerdings sind etwa 50 % aller rein okulären MG-Patienten und 15 % bis 20 % der gMG-Patienten negativ für AChR-Antikörper (95). Patienten mit EOMG und gMG sowie Patienten mit Thymom weisen im Vergleich zu anderen Untergruppen tendenziell die höchsten Konzentrationen an AChR-bindenden Antikörper im Serum auf. Bei einer eher leicht ausgeprägten MG Erkrankung oder begrenzter Muskelschwäche werden

AChR-Antikörper hingegen seltener nachgewiesen (96). Blockierende AChR-Antikörper besetzen die ACh-Bindungsstelle des Rezeptors und stören dadurch die Wechselwirkung von ACh mit AChR. Nachgewiesen werden diese mit Patientenserum durch Messung der Inhibition (in Prozent) der ^{125}I - α -Bungarotoxin-Markierung von AChR (94). Blockierende AChR-Antikörper treten in der Regel in Verbindung mit AChR-bindenden Antikörper auf und sind bei gMG häufiger anzutreffen als bei reiner oMG. Als diagnostischer Test werden AChR-blockierende Antikörper jedoch nur begrenzt empfohlen, da sie sehr selten vorhanden sind, wenn keine AChR-bindenden Antikörper vorhanden sind. Modulierende AChR-Antikörper beschleunigen die Internalisierung von AChR, indem sie benachbarte Rezeptoren vernetzen. Nachgewiesen werden sie durch Messung der Menge an internalisiertem, prozessiertem ^{125}I - α -Bungarotoxin-markiertem AChR, das aus kultivierten Zellen freigesetzt wird (94). Eingesetzt wird der zellassoziierte RIA, wenn der AChR-Bindungstest negativ ausfällt, was bei etwa 3 % bis 4 % der Patienten der Fall ist (96). Hohe Werte von AChR-modulierenden Antikörpern wurden in Verbindung mit Thymomen berichtet (97). Bei diesem Test kann jedoch nicht von der freigesetzten Radioaktivität von blockierenden Antikörpern unterschieden werden (94). Im Allgemeinen ist der Nachweis von AChR-Antikörpern der sensitivste diagnostische Autoantikörpertest.

MuSK-Antikörper

Im Jahr 2001 wurde der Autoantikörper gegen MuSK, den postsynaptischen Rezeptor für Agrin bei MG-Patienten mit zunächst als seronegativer eingestufte MG identifiziert (25). Das Antigen wurde daraufhin als MuSK identifiziert, ein Transmembranprotein, das unmittelbar mit dem AChR assoziiert ist (25). Die Bindung von Antikörpern an MuSK führt zu einer verminderten Vernetzung (Clustering) von AChR und somit zu einer verminderten Anzahl von AChR an der neuromuskulären Endplatte. Die Häufigkeit von MuSK-Antikörpern bei der MG liegt etwa bei 3 % bis 4 % aller Fälle bzw. 25 % bis 30 % der AChR-Antikörper negativen MG (98). Nachgewiesen wird der Antikörper hauptsächlich durch RIA, unter Verwendung des direkt radioaktiv markierten Antigens ^{125}I -MuSK (extrazelluläre Domäne) (99). ELISA (engl. enzyme-linked immunosorbent assay) -Kits sind ebenfalls verfügbar, werden jedoch nicht häufig verwendet (100).

LRP4-Antikörper

Autoantikörper gegen LRP4 wurden erst in den letzten zehn Jahren in Verbindung mit MG bestätigt und kommen bei ca. 2 % der MG-Patienten vor (21, 101). Das LRP4 vermittelt die Agrin-Signalübertragung an MuSK. Nachgewiesen werden sie durch CBA (engl. cell-based assay), RIA und ELISA. Die Methoden befinden sich jedoch noch in der Validierung (3, 100, 102).

Elektrophysiologische Diagnostik

Die repetitive Stimulation durch wiederholte Reize der Muskeln (Elektromyographie), also die Simulation der pathologischen Muskelermüdbarkeit, ist der Goldstandard der neurophysiologischen Untersuchung bei MG (98, 103). Bei bis zu 80 % der gMG-Patienten und 20 % der oMG-Patienten fällt der Test positiv aus, dabei reduziert sich die Amplitude bzw. Fläche um mehr als 15 % bzw. 10 % (31, 104).

Eine weitere neurophysiologische Untersuchungsmethode ist die Einzelfaser-Elektromyografie (engl. single fiber electromyography, SFEMG), eine weiterentwickelte Form der klassischen Elektromyographie. Dabei wird der Unterschied in zeitlichen Blockaden verschiedener Muskelfasern einer motorischen Einheit genutzt und kommt nur dann zum Einsatz, wenn in der Klinik die repetitive Stimulation und Autoantikörperbefund keine sichere Diagnosestellung erzielen. Wichtig zu erwähnen ist, dass weder die repetitive Stimulation noch das SFEMG spezifisch für eine autoimmune MG sind, da nur eine Störung der neuromuskulären Übertragung diagnostiziert wird (98, 103).

Pharmakologische Diagnostik

Edrophonium (früher Tensilon®-Test) -Test

Edrophonium ist ein kurz wirksamer, reversibler Cholinesterase-Inhibitor, der in den 1950er Jahren zur Diagnose der MG eingeführt wurde (67). Er hemmt den Abbau des Neurotransmitters ACh und erhöht so dessen Verfügbarkeit an der neuromuskulären Endplatte was zu einer erhöhten Bindung von ACh an postsynaptischen Rezeptoren führt. Dies führt wiederum zu einer Veränderung der Ionenkanäle und damit zur Erzeugung des Aktionspotenzials. Eine Verbesserung der Muskelkraft ist meist 30 bis 45 Sekunden nach Verabreichung von Edrophonium festzustellen und hält etwa 4 bis 5 Minuten an. Wenn die Patienten eine starke Einschränkung der extraokularen Bewegung aufweisen und Edrophonium die Motilität dramatisch verbessert, wird der Test als positiv angesehen (67, 98). Der Edrophonium-Test wird initial zur Diagnostik und auch zur Therapieoptimierung eingesetzt und ist nur sinnvoll bei objektivierbaren und somit auch vor und nach Testapplikation erfassbaren Symptomen (31). Liegt keine Ptosis vor, kann der Edrophonium-Test selbst in eindeutigen Fällen von MG schwer zu interpretieren sein.

Neostigmin-Test und Pyridostigmin-Test

Neben dem Edrophonium-Test kann die Diagnose der MG mit weiteren Cholinesterase-Inhibitoren wie Pyridostigmin und Neostigmin (auch Prostigmin) erfolgen (105, 106). Die subkutane oder intramuskuläre Injektion von Neostigmin hat ebenfalls eine signifikante Wirkung auf die spezifischen MG-Symptome wie Ptosis und Gliederschwäche. Die erste Verbesserung der Muskelkraft tritt hier im Gegensatz zu Edrophonium erst nach 15 Minuten ein und kann bis zu 2 Stunden andauern. Der Test wird insbesondere bei einer erschwerten Beurteilung der Symptome empfohlen, wie z.B. bei psychogener Überlagerung oder dissoziativen Symptombildern (31). Bei älteren Patienten und als ambulanter Test empfiehlt sich auch der orale Pyridostigmin-Test. Bei MG-Patienten ist meist eine deutliche Verbesserung der Symptome 45 bis 60 Minuten nach Applikation zu beobachten und die Wirkdauer beträgt ca. 3 bis 5 Stunden. Die Sensitivität des Pyridostigmin- und des Neostigmin-Test ähneln dabei dem Edrophonium-Test (31).

Alternativen zur pharmakologischen Diagnostik

Eis-Pack-Test

Beim Eis-Pack-Test wird ein kalter Eisbeutel für 1 bis 2 Minuten auf die ptotischen Augen gelegt. Eine Verbesserung der Ptosis kurz nach der Anwendung zeugt von einem positiven

Ergebnis. Die kalte Temperatur hemmt dabei die Aktivität des Enzyms Acetylcholinesterase. Dies führt zu einem verringerten Abbau von freigesetztem ACh an der neuromuskulären Endplatte und damit zu einer Verbesserung der Signalübertragung (107). Dieser Test wird häufig von Ophthalmologen durchgeführt und gilt im Allgemeinen als gute Alternative zur pharmakologischen Testung, ist jedoch anfälliger für falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse als z.B. der Edrophonium-Test ist. Dieser Test wird insbesondere eingesetzt, wenn die Patienten entweder zu alt für eine pharmakologische Testung oder medizinisch instabil sind (67).

Cogan-Zeichen (engl. "Cogan-Lid-Twitch"-Test)

Das sogenannte Cogan-Zeichen bezeichnet Lidzuckungen, die beim abwärts- und darauffolgenden wieder aufwärts blicken bei MG-Patienten zu beobachten sind und dadurch leicht zu induzieren sind (108). Das Lid zuckt kurz nach oben und kehrt dann in seine vorherige Position zurück. Dieses Lidzucken kann jedoch auch bei anderen Erkrankungen auftreten und ist somit kein eindeutiges Zeichen für eine MG (67). Eine Studie von Singman et al. ergab jedoch bei der Bewertung der MG eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 99 % für das Cogan-Zeichen (109).

Prognose und Mortalität

Unter einer gut eingestellten Therapie können heutzutage die meisten Menschen mit MG ihre Muskelschwäche deutlich verbessern und viele dieser Patienten können ein nahezu normales Leben führen. Leiden die Patienten an der okulären Verlaufsform der MG, ist die Prognose diesbezüglich gut, da die Erkrankung medikamentös gut behandelbar ist. Ist die MG jedoch generalisiert, kann die medikamentöse Einstellung der Patienten komplexer sein.

Vor der Einführung der heutzutage eingesetzten Medikamente starben Patienten mit gMG zu Beginn des 20. Jahrhunderts innerhalb von 1 bis 2 Jahren nach Krankheitsbeginn an Atemversagen und/oder einer Lungenentzündung (110, 111). Mit der Einführung neuer, moderner Medikamente wie Cholinesterase-Inhibitoren in den 1950er Jahren, den Glukokortikoid-Behandlung in den 1960er Jahren, gefolgt von der Verwendung von Azathioprin, PLEX und IVIg verringerte sich die Sterblichkeit erheblich (112-117). Diese Behandlungen zusammen mit der Verfügbarkeit von Antibiotika und fortschrittlicher Atemwegsbehandlung verbesserten die Prognose der gMG-Patienten weiter und führten zu einer Sterblichkeitsrate von heutzutage 5 % bis 9 % in den ersten zwei Jahren nach Erkrankungsbeginn (9).

Die Behandlung der gMG stellt jedoch nach wie vor eine Herausforderung dar, da eine Untergruppe von Patienten refraktär ist oder eine verbleibende hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Diese Patienten schlagen nicht auf die Basistherapien an. Darüber hinaus leiden einige Patienten unter starken Nebenwirkungen, die diese stark einschränken. Durch nicht optimale medikamentöse Versorgung der gMG-Patienten sind oft wiederholte Krankenhausaufenthalte wegen myasthenen Krisen oder Exazerbationen nötig (16, 69). Daher werden bei einigen refraktären Einzelfällen aggressivere Ansätze eingesetzt, wie z.B. ein „Neustart“ des Immunsystems mit hochdosiertem Cyclophosphamid (118, 119). Da die gMG

in der Regel eine chronische Krankheit ist, können die Nebenwirkungen einer chronischen Einnahme von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva die Lebenserwartung oder Lebensqualität signifikant beeinträchtigen (46). Die Behandlungsstrategien entwickeln sich derzeit mit neuen biologischen Wirkstoffen weiter, die die bestehenden Therapiestandards ergänzen. So wurde Rituximab, ein B-Zell-depletierender monoklonaler Antikörper, als potenzielle Standardtherapie im Off-Label-Use für Patienten mit refraktärer gMG diskutiert (19, 120, 121). Für die refraktären Patienten wird der Einsatz jedoch für MuSK-Antikörper-positive Patienten mit schwerem Verlauf empfohlen (122). Gleichzeitig wurde das Komplementsystem als Haupttreiber der Krankheitsaktivität bei AChR-Antikörper positiver gMG identifiziert (123), was zum Einsatz von Komplement-gerichteten Therapien wie Eculizumab und Ravulizumab führte. Beides sind humanisierte, monoklonale Antikörper, die spezifisch die Spaltung und Inhibition vom Komplementfaktor C5 induzieren (71, 124, 125). Der Leidensweg der refraktären Patienten ist durch wechselnde Therapien, häufige Hospitalisierungen, durch Exazerbationen und myasthene Krisen lang und schränkt die Patienten in ihrem Leben deutlich ein (15).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Krankheitslast von gMG-Patienten ist hoch und die Lebensqualität ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verringert (15, 126). Die Gesamtbelastung ist besonders hoch bei Frauen, die eine Familie gründen wollen, bei hohem Krankheitsschweregrad, in einkommensschwachen Gruppen und bei Patienten mittleren und höheren Alters (15). Bei refraktären Patienten weisen Faktoren wie Behinderung, medikamentöse oder chirurgische Nebenwirkungen, myasthene Krisen, gMG-bedingte Krankenhausaufenthalte und Komorbiditäten auf eine hohe Belastung hin (126). Darüber hinaus ist die Lebensqualität durch Arbeitsunfähigkeit, eine schlechtere psychische Gesundheit und deren Auswirkung auf das Familienleben insbesondere bei refraktären Patienten deutlich verringert (16).

Identifikation der Zielpopulationen

Die Zielpopulation sind erwachsene Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positive Patienten mit gMG, für die Ravulizumab (Ultomiris®) als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung angewandt wird (57).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung gMG

Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der MG wurde zuletzt im Jahr 2017 an den derzeitigen Stand der Wissenschaft angepasst und befindet sich momentan unter

Bearbeitung. Laut AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) wird die aktualisierte S2k-Leitlinie voraussichtlich am 31. Oktober 2022 erscheinen (127). Die folgenden Abschnitte beziehen sich unter anderem auf die zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung verfügbare S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2017 (31).

Für die durch Autoantikörper vermittelte Autoimmunerkrankung gMG ist keine kurative Therapie verfügbar (31, 46, 122). Daher ist das Ziel sämtlicher Therapieansätze eine möglichst effektive Krankheitskontrolle und damit eine Linderung der Symptomatik bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, sowie die Reduktion des Risikos myasthener Krisen und Exazerbationen. Die verschiedenen Therapieansätze werden in symptomatische und immunsupprimierende Basistherapie, Eskalations- und Interventionstherapie differenziert (31, 46, 122). Bei Therapieresistenz oder bei unzureichendem Ansprechen auf die Basistherapie erfolgt eine Ergänzung durch oder Umstellung auf die Eskalationstherapie. Beide Optionen stellen grundlegende verlaufsmodifizierende Therapien dar. Die Interventionstherapie hingegen ist bei akuten myasthenen Krisen oder schweren Exazerbationen angezeigt. Die verschiedenen Therapieoptionen werden im Folgenden näher erläutert.

Symptomatische Basistherapie mit Cholinesterase-Inhibitoren

Die Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren stellt eine wichtige initiale und begleitende Therapie zur Besserung der Symptomatik der gMG dar und erfolgt vorzugsweise mit dem dafür zugelassenen Pyridostigmin (128). Weitere in Deutschland prinzipiell zugelassene Cholinesterase-Inhibitoren sind Neostigmin und Distigmin (siehe Abschnitt 3.1.2) (129, 130). Cholinesterase-Inhibitoren werden seit den 1930er Jahren verwendet und sind nach wie vor die Standardtherapie und Mittel der ersten Wahl für die symptomatische Behandlung von gMG-Patienten (46, 105). Der Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren fußt auf unkontrollierten Beobachtungsstudien, Fallberichten und -Serien und jahrzehntelanger klinischer Erfahrung, wurde jedoch in keiner randomisierten, kontrollierten Studie untersucht (31, 46, 131). Die Wirksamkeit ist empirisch durch elektrophysiologische Untersuchungen belegt (36, 132). Cholinesterase-Inhibitoren verhindern den Abbau von ACh und erhöhen so die Menge an ACh an der neuromuskulären Endplatte, welches dann zur Bindung an postsynaptische AChR zur Verfügung stehen (133). Damit führt die symptomatische Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren bereits zu einer spürbaren Linderung der Muskelschwäche bei gMG-Patienten. Das klinische Ansprechen auf Cholinesterase-Inhibitoren kann je nach Person oder betroffenen Muskeln variieren. So kann zum Teil bei Patienten mit oMG die Ptosis beispielsweise besser als die Diplopie gelindert werden (134, 135). Der Wirkungseintritt ist hingegen schnell und schon nach wenigen Minuten zu erwarten (128). Cholinesterase-Inhibitoren können abgesetzt werden, sobald eine klinische Remission erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten. Laut Fachinformation von Pyridostigmin bestehen aus gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie vermehrter Bronchialsekretion, Hypersalivation, Bradykardie und Miosis als auch Muskelkrämpfe, Faszikulationen und Muskelschwäche (136). Wenn die rein symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren nicht ausreicht, um die Muskelschwäche hinreichend zu reduzieren, finden Glukokortikoide eine breite Anwendung bei allen Erkrankungsverläufen der MG (47, 56).

Immunsupprimierende Basistherapie

Glukokortikoide

Glukokortikoide wie Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon werden am häufigsten zur Behandlung der gMG verwendet und die meisten Patienten (bis zu 80 %) sprechen innerhalb weniger Wochen oder Monaten auf die Behandlung an (36, 47, 56). Die eingesetzten Glukokortikoide modulieren via Bindung an den Glukokortikoid-Rezeptor die Expression zahlreicher Gene und haben ein entsprechend breites (Neben-) Wirkungsspektrum. Ihre immunsupprimierende Wirkung üben Prednison und Prednisolon unter anderem durch Hochregulation von antiinflammatorischen Genen sowie durch Inhibierung der Expression von NF κ B (engl. nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) aus (137, 138). Zytokine und Adhäsionsproteine werden in ihrer Expression gehemmt, sodass die im Falle der gMG selbst-gerichtete Immunantwort inhibiert wird, auch durch eine Reduktion funktionaler Lymphozyten. Durch die Immunsuppression werden Patienten jedoch auch anfälliger für eine Vielzahl von Infektionen. Trotz ihres teilweise belastenden Nebenwirkungsprofils und der Glukokortikoid-induzierten Toxizität sind Glukokortikoide unverzichtbar und werden meistens in Kombination mit Azathioprin oder anderen Steroid-sparenden Erhaltungsimmunsuppressiva angewendet (139). Die möglichen Nebenwirkungen und Toxizitäten umfassen das iatrogene Cushing-Syndrom, Gewichtszunahme, Stammfettsucht, Steroidakne, Steroid-Diabetes, Infektanfälligkeit, Thromboseneigung, Blutdruckanstieg, Hypokaliämie und Ödeme (56, 128, 140). Insbesondere bei einer Langzeittherapie, die bei gMG-Patienten durch die chronische Erkrankung nötig ist, können Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Katarakt, Glaukom, Magen- und Duodenalulcera, Steroidmyopathie, Schlafstörungen und psychiatrische Nebenwirkungen (Psychosen) auftreten (141-143). Aufgrund der Nebenwirkungen sind regelmäßige Überwachungen des Gesundheitszustands auch diesbezüglich angeraten, wie beispielsweise augenärztliche Untersuchungen (siehe Tabelle 3-17). Zur Basistherapie wird ein einschleichender Ansatz der sogenannten Stoßtherapie mit initial hochdosiertem Glukokortikoid vorgezogen (31). Insgesamt können ca. 75 % der gMG-Patienten erfolgreich mit einer Kombination aus den rasch wirkenden Glukokortikoiden und einem der nachfolgend beschriebenen Erhaltungsimmunsuppressiva behandelt werden (24, 144-146). Die Kombinationstherapie ist zudem nötig, da die Wirkung von Erhaltungsimmunsuppressiva erst verzögert eintritt. Die eingesetzten Erhaltungsimmunsuppressiva sind im Folgenden genauer dargestellt.

Azathioprin

Azathioprin ist das einzige Steroid-sparende Erhaltungsimmunsuppressivum, welches zur Behandlung von gMG-Patienten zugelassen ist (147). Es wird daher häufig als erste Therapie in Verbindung mit Prednison bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen eingesetzt (148, 149). Azathioprin inhibiert die Purinsynthese und damit die DNA-Synthese, sodass schnell proliferierende Zellen wie insbesondere B- und T-Lymphozyten in ihrer Bildung gehemmt werden (150, 151). Der Wirkungseintritt ist frühestens nach 6 bis 12-monatiger Therapie zu erwarten und es bedarf deshalb meist einer Kombinationstherapie mit schnell wirksamen Glukokortikoiden (128). Durch die unspezifische Wirkweise auf das Immunsystem ist das Nebenwirkungsspektrum breit gefächert. Zu den möglichen unerwünschten

Nebenwirkungen gehören Hepatotoxizität, Myelosuppression (Leuko-, Thrombozytopenie, megaloblastäre Anämie), sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen). Patienten können darüber hinaus an Arthralgien, Myalgien, Pankreatitis, Cholestase, Alveolitis, opportunistischen Infektionen, Hautexanthem und einem Malignomrisiko, welches mit zunehmender Therapiedauer und steigender kumulativer Dosis erhöht ist, leiden (128, 152, 153). Daher sind regelmäßige Überwachungen der Leberfunktion sowie der Blutwerte notwendig (siehe Tabelle 3-17) (147). 10 % bis 20 % Prozent der Patienten können sogar eine idiosynkratische Arzneimittelreaktion entwickeln, die sich durch Fieber und Unwohlsein äußert und kurz nach Beginn der Behandlung mit Azathioprin auch eine Sepsis-ähnliche Reaktion hervorrufen kann, die ein sofortiges und dauerhaftes Absetzen des Medikaments erfordert (154). Insgesamt ist Azathioprin das Erhaltungsimmunosuppressivum erster Wahl bei gMG-Patienten und wird bei etwa 70 % bis 80 % der Patienten entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Glukokortikoiden als erste Therapie eingesetzt (50, 155). Wenn Azathioprin aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen oder Therapieversagen nicht mehr angezeigt ist, wird meist Mycophenolat Mofetil im Off-Label-Use zur Behandlung von gMG eingesetzt (156).

Mycophenolat Mofetil

Mit Mycophenolat Mofetil steht zur Behandlung der gMG ein weiteres nicht zugelassenes, aber seit dem Jahr 2013 verordnungsfähiges Steroid-sparendes Erhaltungsimmunosuppressivum zur Langzeittherapie zur Verfügung. Insgesamt ist Mycophenolat Mofetil als Langzeittherapie bei gMG bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Unverträglichkeit von Azathioprin verordnungsfähig (157). Die Wirksamkeit wurde durch positive Effekte bei gMG-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad durch mehrere Fallberichte, Fallserien und Pilotstudien gezeigt (53, 72, 158-162). Mycophenolat Mofetil wirkt als Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welche bevorzugt in B- und T-Lymphozyten für die *de novo* Synthese von Guanotin-Nukleotiden verantwortlich ist und so die Proliferation dieser Zellen selektiv hemmt. Außerdem wirkt Mycophenolat Mofetil durch drei weitere Mechanismen immunsuppressiv: Zum einen kann Mycophenolat Mofetil die Apoptose aktivierter T-Lymphozyten auslösen und zum anderen hemmt Mycophenolat Mofetil nicht nur durch die Depletion von Guanotin-Nukleotiden die Glykosylierung und die Expression einiger Adhäsionsmoleküle, wodurch die Rekrutierung von Lymphozyten und Monozyten an den Ort der Entzündung herabgesetzt ist, sondern unterdrückt auch die Produktion von reaktiven Stickstoffspezies durch die Stickstoffsynthese und die daraus resultierenden Gewebeschäden (163). Eine klinische Verbesserung tritt patientenabhängig ab etwa 5 Monate nach Therapiebeginn ein (52, 53). Sobald eine therapeutische Wirkung erreicht ist, wird empfohlen die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil einige Jahre lang fortzusetzen, bevor die Dosis reduziert werden kann, um einen Rückfall oder Exazerbationen zu verhindern (164). Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen), Ödeme, Myelodepression (Leukopenie, Erythroblastopenie, hämolytische Anämie), Infektionen (u.a. opportunistische Infektionen wie progressive multifokale Leukenzephalopathie, Candidose, Hepatitis-Reaktivierung) und erhöhtes Malignomrisiko, insbesondere der Haut (128, 165, 166). Neben den Medikamenten Azathioprin und Mycophenolat Mofetil stehen laut S2k-Leitlinie weitere nicht zugelassene oder

nicht verordnungsfähige Erhaltungssimmunsuppressiva zur Verfügung, um Patienten im Rahmen der Basistherapie zu behandeln (31).

Ciclosporin

Die S2K-Leitlinie empfiehlt entsprechend des internationalen Konsenses den Off-Label-Use von Ciclosporin nach Versagen der Erstlinie in der Basistherapie von gMG (7, 31). In mehreren Studien wurde die Wirkung und die Verringerung des Steroidbedarfs von Ciclosporin bei der Behandlung von gMG-Patienten nachgewiesen (167-169). Ciclosporin ist ein Calcineurin-Inhibitor, der die Aktivierung von B-Lymphozyten über die Bindung an Calcineurin und die Transkription von Zytokinen hemmt. Eine klinische Besserung ist innerhalb der ersten 2 Monate nach Therapiebeginn zu erwarten, wobei die maximale Besserung nach einem Median von 7 Monaten eintritt (46, 170). Zu den möglichen primären Nebenwirkungen gehören Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hirsutismus, Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, Nausea und Erbrechen (171). Aufgrund seiner Nephrotoxizität ist es insbesondere in den ersten Monaten der Therapie zwingend erforderlich, die Nierenfunktion routinemäßig zu überwachen (46, 171). Darüber hinaus sind regelmäßig die Leberfunktion sowie das Blutbild zu überwachen (siehe Tabelle 3-17). Zusammenfassend wird Ciclosporin aufgrund seines breiten Spektrums an Nebenwirkungen und Monitoringaufwandes nicht häufig eingesetzt. Dennoch steht den gMG-Patienten, die für die zugelassenen bzw. verordnungsfähigen Steroid-sparenden Erhaltungssimmunsuppressiva aufgrund von Nebenwirkungen oder unzureichenden Ansprechens nicht geeignet sind, eine weitere nicht zugelassene, jedoch etablierte Alternative zur Behandlung im Rahmen der Basistherapie zur Verfügung (46, 128).

Methotrexat

Methotrexat ist eine weitere immunsupprimierende Alternative bei einer Azathioprin-Unverträglichkeit oder -Therapieversagen, die als nicht zugelassene Therapieoption unter anderem in der S2k-Leitlinie empfohlen wird (7, 31, 46). Die immunsuppressive Wirkung erfolgt zum Teil durch die Hemmung der Dihydrofolatreduktase und die Verringerung der Aktivierung von NF- κ B (engl. nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells), was über einige Zwischenschritte letztlich zu einer verstärkten Apoptose der T-Zellen führt (172). Der Wirkeintritt von Methotrexat wird mit etwa 10 Monaten beschrieben (173). Zu den Nebenwirkungen von Methotrexat gehören gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen), Myelodepression (Leuko-, Thrombozytopenie), Stomatitis, Anorexie, Erniedrigung der Kreatininclearance, Arthralgien, Myalgien, Alopezie, Osteoporose, retroperitoneale und pulmonale Fibrosen, Mukositis, Alveolitis, Pneumonitis und erhöhtes Malignomrisiko, die regelmäßige Untersuchungen notwendig machen (siehe Tabelle 3-17) (128, 174). Im Gegensatz zu den anderen Medikamenten der Basistherapie zur Behandlung von gMG steht mit Methotrexat ein orales Medikament zur Verfügung (175). Besonders bei gleichzeitiger Diagnose von rheumatischer Arthritis stellt Methotrexat die Therapie der ersten Wahl dar (128).

Tacrolimus

Ein weiteres Steroid-sparendes Erhaltungssimmunsuppressivum ist Tacrolimus, welches als Reserve in der Basistherapie im Off-Label-Use eingesetzt werden kann (7, 31, 46). Als

Calcineurin-Inhibitor hat Tacrolimus einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Ciclosporin, jedoch mit einer stärkeren immunsuppressiven Wirkung. Tacrolimus unterdrückt die Aktivität und Proliferation von T-Zellen durch eine Blockierung der Transkription von Zytokinen (46, 176, 177). Im Gegensatz zu den anderen oben beschriebenen Immunsuppressiva zeigt Tacrolimus einen raschen, bereits nach 10 bis 28 Tagen einsetzenden therapeutischen Effekt mit einer maximaler Wirkung nach im Median 6 Monaten (178). Wie auch bei den anderen bisher beschriebenen Erhaltungsimmunsuppressiva gehen diverse Nebenwirkungen mit der Anwendung von Tacrolimus einher. Zu diesen zählen Nephrotoxizität, Hypertonie, Cholangitis/Hepatitis, Neurotoxizität, gastrointestinale Beschwerden, Arthralgien, Anämie, Thrombozytopenie, Exantheme, Myopathie, Kardiomyopathie, Pankreatitis, allergische bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen, Vaskulitiden und ein erhöhtes Malignomrisiko (128, 179). Aufgrund des breiten Nebenwirkungsspektrums und Monitoringaufwandes wird Tacrolimus selten als gMG-Therapie eingesetzt (128).

Eskalationstherapie

Die Eskalationstherapie oder auch Therapieeskalation wird eingesetzt, wenn der Patient auf die zuvor verordnete Basistherapie nicht anspricht, die Basistherapie versagt oder deren Nebenwirkungsprofil für den Patienten nicht (mehr) tolerierbar ist. Die S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2017 empfiehlt in diesem Fall zunächst den Off-Label-Use des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab (31). Rituximab wirkt über Komplement-vermittelte Zytotoxizität und erreicht damit eine Verarmung an CD20⁺-Zellen. Dadurch wird die B-Zell-Aktivierung und -Proliferation verhindert (180). Die Empfehlung in der deutschen S2k-Leitlinie gilt aufgrund von belastenden Nebenwirkungen allerdings nur für Patienten mit einer schweren gMG. Zu den Nebenwirkungen gehören z.B. Infusions-Reaktionen, Infektionen, hämatologische Störungen, Alopecia areata und paroxysmales Vorhofflimmern (181, 182). Des Weiteren kann Rituximab zu schweren Virus-Reaktivierungen führen (183, 184). Insgesamt ist Rituximab eine geeignetere Therapie zur Behandlung von MuSK-Antikörper positiven Patienten und wird zunehmend als Immuntherapie der ersten Wahl in diesem Einsatzgebiet erwogen (122). Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 2 Studie konnte keinen signifikanten Unterschied einer Steroid-sparenden Wirkung zwischen der Rituximab- und der Placebogruppe (60 % vs. 56 %) mit AChR-Antikörper-positiven MG-Patienten zeigen (185).

Eine weitere Option der Eskalationstherapie ist Cyclophosphamid, welches als alkylierender Wirkstoff auf die DNA wirkt und so schnell proliferierende Zellen wie B- und T-Lymphozyten hemmt (186). Zu den primären Nebenwirkungen gehören hämorrhagische Zystitis, Alopezie, Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit und Erbrechen (187). Bei der Empfehlung von Cyclophosphamid handelt es sich allerdings als ultima ratio für sehr schwere und gegenüber den anderen Zytostatika therapieresistente, lebensbedrohende Fälle (31).

Mit Blick auf den gegenwärtigen Versorgungsstandard in der Eskalationstherapie lässt sich feststellen, dass sich die einzige hierfür zugelassene Therapieoption Eculizumab seit der Zulassung im Jahr 2017 zunehmend etabliert. In der randomisierten doppelt verblindeten Phase 3 Zulassungsstudie ECU-MG-301 (REGAIN) wurden die klinische Wirksamkeit und

Sicherheit von Eculizumab gegenüber einer Placebo-Therapie über eine Dauer von 26 Wochen bei AChR-Antikörper-positiven 125 Patienten mit refraktärer gMG verglichen. Die Ergebnisse zur Woche 130 in der offenen Extensionsphase (ECU-MG-302) zeigen, dass sich die Manifestationen bei 88 % der Patienten verbesserten und bei 57,3 % der Patienten nur noch minimale klinische Manifestationen vorlagen, die mittels des MGFA-PIS ermittelt wurden (188). Daher wird Eculizumab in aktuellen Publikationen als Mittel der ersten Wahl für diese refraktäre Verlaufsform angeführt (19, 46, 145, 189, 190). Ebenso berichtete Prof. Dr. med. Heinz Wiendl beim 94. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN Kongress 2021, Wissenschaftliche Sitzung „Update Leitlinien neuromuskulärer Erkrankungen“) in seinem Vortrag „Update Leitlinie Myasthenia gravis“ über den aktuellen Stand der Leitlinien in der gMG, die gerade in Bearbeitung sind. Bei therapierefraktärer AChR-Antikörper-positiver gMG wurde Eculizumab als erste Wahl für die Eskalationstherapie aufgeführt.

Eculizumab

Bei Eculizumab handelt es sich um einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper (20). Eculizumab bindet spezifisch an den Komplementfaktor C5 und inhibiert so die Spaltung von C5 in C5a und C5b, wodurch die Freisetzung des inflammatorischen Anaphylatoxins C5a sowie die C5b-abhängige Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC) blockiert werden. Die Aktivierung des terminalen Komplementsystems wird somit verhindert. Eculizumab wird als Infusion intravenös verabreicht. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Eculizumab wurde basierend auf Daten der Phase 2 Studie C08-001 und der Phase 3 Zulassungsstudie ECU-MG-301 für erwachsene Patienten mit gMG auf $14,4 \pm 6$ Tage bis $18,2 \pm 6,3$ Tage bestimmt (191). Im Vergleich dazu beträgt die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit gMG basierend auf den Daten der Phase 3 Zulassungsstudie ALXN1210-MG-306 $56,6 \pm 8,4$ Tage, welche somit im Vergleich zu der Eliminationshalbwertszeit von Eculizumab im Anwendungsgebiet gMG deutlich verlängert ist (192). Das Dosierungsschema von Eculizumab besteht aus einer vierwöchigen Induktions- und einer anschließenden Erhaltungsphase. Aufgrund der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit beinhaltet die Erhaltungsphase ein zweiwöchiges Infusionsintervall. Diese zeitintensive Therapie führt zu einer hohen Belastung durch die Behandlung für Patienten und deren Pflegeverantwortliche (20). Ebenso kann die Limitierung der Infusionsplätze in den Kliniken bei solch kurzen Infusionsintervallen ein Problem für den verordnenden Arzt darstellen, um ausreichend geeignete Plätze für den Patienten bereitzustellen.

Bei anderen Indikationen wie z.B. der Behandlung von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit atypischen hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) wurde bei einigen Patienten die therapeutische Schwellenkonzentration von Eculizumab gegen Ende des Dosierungsintervalls teilweise unterschritten (193-195). (196-198)Die empfohlenen Infusionsintervalle sowie die Dosierung berücksichtigen mögliche Unterschiede zwischen den Patienten dementsprechend nicht hinreichend. Es wurden jedoch eine hohe Heterogenität der Pharmakodynamik von Eculizumab und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei bestimmten Patientenparametern, z.B. Gewicht, berichtet. Bei schweren Patienten sollte somit eine Dosisanpassung vorgenommen werden, um eine ausreichende Eculizumab-Konzentration

und damit eine vollständige und dauerhafte Komplementinhibition zu erreichen, da das Körpergewicht Einfluss auf die klinische Wirksamkeit von Eculizumab haben kann (199).

Aufgrund des chronischen Verlaufs von gMG wird eine langfristige Behandlung mit Eculizumab empfohlen (20). Durch die damit verbundenen häufigen Infusionen unter Eculizumab ergibt sich für die Patienten jedoch eine große behandlungsbedingte Belastung. Dies äußert sich in einer signifikanten Beeinflussung alltäglicher Aktivitäten im Leben der Patienten (200). So ist es z.B. für die Patienten notwendig, sich stunden- oder tageweise von der Arbeit freistellen zu lassen, um Infusionen erhalten zu können. Zudem sind private Aktivitäten wie beispielsweise Reisen deutlich eingeschränkt. Aus diesem Grund könnten Patienten Infusionen verpassen und auch eine Ablehnung der Behandlung aufgrund der häufigen Dosisverabreichung ist denkbar. Für Patienten, die sich einer Infusionsbehandlung unterziehen müssten, sind die wichtigsten Gründe für das Ablehnen einer intravenösen Verabreichung hierbei die fehlende Möglichkeit zur Behandlung zu Hause, der mit der intravenösen Verabreichung verbundene Zeitaufwand (z.B. Anreise zum Krankenhaus) oder mit dem Venenzugang assoziierte Probleme und Unbehagen (200).

Zur Gabe einer Infusion wird beim Patienten ein Venenkatheter angelegt. Bei häufigen Infusionen kann ein Portkatheter notwendig sein. Ein Portkatheter ermöglicht einen dauerhaften venösen Zugang und verhindert das wiederholte Anstechen einer Vene, verringert dadurch Entzündungen in diesem Bereich und stellt sicher, dass die Infusionsflüssigkeit nicht ins umliegende Gewebe gelangt. Katheter im Allgemeinen bergen jedoch das Risiko für weitere Komplikationen. Als schwerwiegend einzustufen sind hierbei das Risiko für eine Embolie oder Thrombose sowie einer Blutvergiftung über den Port. Des Weiteren treten lokale Infektionen oder Phlebitiden (Venenentzündungen) auf. Besonders beim Portkatheter kann es zu einer unbeabsichtigten Entfernung bzw. Fehllage oder zu einem Defekt des Zugangs kommen (201, 202).

Mit Infusionen im Allgemeinen verbundene Komplikationen sind des Weiteren ein Ungleichgewicht des Säure-Base-Haushalts, eine Blutdrucksteigerung bzw. gesteigerte Belastung des Herzens, bedingt durch eine vergrößerte Flüssigkeitsmenge im Körper nach Infusion oder die Bildung von Ödemen (201). Häufige Infusionen stellen daher eine Belastung des Patienten durch verringerte Flexibilität im Alltag sowie mit Infusionen assoziierte Komplikationen und Probleme dar, welche die Adhärenz (engl. patient compliance) und die Lebensqualität trotz guter Wirksamkeit der Therapie negativ beeinflussen können.

Aufgrund dieser Umstände besteht in der Behandlung von gMG immer noch ein erheblicher medizinischer bzw. therapeutischer Bedarf, welcher vor allem durch die hohe Belastung durch die Häufigkeit der Therapie sowie mögliche individuelle Wirksamkeitsdefizite in der jeweiligen Patientenpopulation begründet ist.

Der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet gMG bezieht sich insbesondere auf die Gewährleistung einer zuverlässigen C5-Komplementinhibition zum Schutz vor einer (erneuten) akuten Exazerbation bei gleichzeitig deutlich verringerter Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der behandelten gMG-Patienten.

Interventionstherapie

Ziel der Interventionstherapie ist die Akuttherapie von myasthenen Krisen und Exazerbationen, die im Gegensatz zur chronischen Behandlung eine Sonderform darstellt und nicht im Anwendungsgebiet von Ravulizumab liegt (57). Bei myasthenen Krisen werden laut der deutschen S2k-Leitlinie Plasmapherese (engl. plasma exchange, PLEX), Immunadsorption oder intravenöse Immunglobuline (IVIg) eingesetzt. Zusätzlich wird eine hochdosierte immunsuppressive Therapie empfohlen (31).

Plasmapherese (engl. plasma exchange, PLEX)

PLEX wurde erstmals 1976 bei zwei Patienten zur Behandlung der gMG eingesetzt, die auf die klassischen Therapeutika Cholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoide und Thymektomie nicht ansprachen (117). Bei der PLEX werden pathogene Auto-Antikörper gezielt beseitigt (203, 204). PLEX wird heutzutage häufig neben IVIg als eine der ersten akuten Behandlungsmethoden bei myasthenen Krisen oder Exazerbationen eingesetzt und zeigt bereits nach 3 Tagen einen Therapieeffekt (203, 205).

Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

Schon in den 80er Jahren wurde IVIg als regelhafte Behandlungsmethode für gMG eingeführt, da es in mehreren Fallberichten ein positives Ansprechen bei der Behandlung von gMG-Patienten mit schwerer Erkrankung oder akuter Exazerbation zeigte (49, 114). Eine erste Verbesserung der akuten Symptomatik zeigt sich bei 70 % bis 90 % der Patienten schon innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn (206, 207).

Zusammenfassend werden Interventionstherapien zur akuten Therapie von Exazerbationen und myasthenen Krisen eingesetzt und sind daher regelhaft nicht zur kontinuierlichen Behandlung der gMG angezeigt. Ziel der kontinuierlichen Basis- wie auch der Eskalationstherapie ist es, das Risiko solch schwerer Verläufe zu reduzieren und somit die Notwendigkeit zum Einsatz von Interventionstherapien zu reduzieren.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ravulizumab

Bei Ravulizumab (Ultomiris®) handelt es sich um einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper (57), welcher wie Eculizumab (Soliris®) als C5-Komplementinhibitor wirkt.

Sicherheit und Wirksamkeit

Aufgrund der Beobachtungen in der Phase 3-Studie ALXN1210-MG-306 sowie aufgrund des gemeinsamen Wirkmechanismus (208) ist das Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil von Ravulizumab vergleichbar mit dem von Eculizumab. In Bezug auf die Wirksamkeit konnte mittels der genannten Studien für das Komplement-inhibitorische Potential sowie alle patientenrelevanten Endpunkte eine hohe Wirksamkeit von Ravulizumab nachgewiesen werden.

Durch die Therapie mit Ravulizumab kann der durch die oben genannten Limitationen von Eculizumab bestehende therapeutische Bedarf bei gMG gedeckt werden. Neben dem Einsatz

von Ravulizumab als Alternative zu Eculizumab bei refraktären gMG-Patienten (Teilpopulation b) kommt die Behandlung prinzipiell auch bei gMG-Patienten infrage, die für eine Basistherapie geeignet sind (Teilpopulation a).

Für die Basistherapie stehen Arzneimittel mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil, welche teilweise im Off-Label-Use eingesetzt werden, zur Verfügung. Trotz der insgesamt guten bereits bestehenden Behandlungsmöglichkeiten sprechen einige Patienten nicht ausreichend auf eine Therapie an oder können aufgrund von starken Nebenwirkungen nicht adäquat behandelt werden. Für diese weiterhin symptomatischen Patienten steht Ravulizumab als eine wirksame und gut verträgliche Reservetherapie in der Basistherapie zur Verfügung.

Bei der Behandlung mit Ravulizumab tritt eine sofortige, vollständige und anhaltende Hemmung von freiem Serum-C5 ein und dadurch eine rasche Besserung der Symptome von gMG-Patienten (57). Bereits nach einer Woche konnte in der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 eine signifikante Besserung ($p = 0,0265$) des MG-ADL-Gesamtskalenwerts erreicht werden, welche zum Ende der RCT-Phase in Woche 26 ($p = 0,0009$) anhielt. Diese schnelle Besserung der MG-spezifischen Symptome ist ein entscheidender Vorteil im Vergleich zur bestehenden nebenwirkungsreichen Basistherapie. Im Gegensatz zu Ravulizumab tritt die Wirkung von Erhaltungsimmunosuppressiva in der Basistherapie verzögert ein, sodass eine klinische Besserung zum Teil erst Monate nach Therapiebeginn zu spüren sein kann (50-55). Damit eine ausreichende Behandlung der Patienten trotz der Latenzzeit der Erhaltungsimmunosuppressiva in der Basistherapie gesichert ist, erfolgt eine Immunsuppression durch ein Erhaltungsimmunosuppressivum in der Regel initial in Verbindung mit einem hoch dosierten Glukokortikoid, sodass eine möglichst rasche Linderung der Symptome erreicht werden kann (31, 56).

Insbesondere die refraktären gMG-Patienten leiden unter mehreren Therapiefehlschlägen der Basistherapie. So können ein Therapieerfolg und eine rasche Besserung der Symptome, wie sie unter Komplementinhibition mit Ravulizumab möglich sind, eine Erleichterung für Patienten und einen Gewinn an Perspektive und mehr Teilhabe am Alltag bedeuten.

Anhaltende Inhibition des Komplements C5

Ravulizumab wird im Gegensatz zu Eculizumab körperlsgewichtsabhängig dosiert. Durch die individualisierte Dosierung gewährleistet die Therapie mit Ravulizumab so nachweislich eine sofortige, vollständige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende C5-Inhibition (20). Unter Behandlung mit Ravulizumab ist durch die körperlsgewichtsabhängige Dosierung die vollständige Inhibition des terminalen Komplements und somit die zuverlässige Hemmung der daraus resultierenden Schädigung der neuromuskulären Endplatte gegeben.

Verlängerung des Infusionsintervalls

Die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik von Ravulizumab ist im Vergleich zu Eculizumab verbessert. (191, 192) Ravulizumab wird bei gMG-Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg in einem achtwöchigen Infusionsintervall angewendet und besitzt aufgrund seiner höheren Halbwertszeit eine vierfach geringere Dosierungsfrequenz im Vergleich zu einer Behandlung mit Eculizumab. Durch die Verlängerung der

Infusionsintervalle ergibt sich in der jährlichen Erhaltungstherapie eine Reduktion der benötigten Infusionen auf 6 bis 7 Infusionen von Ravulizumab, sodass auf ein Behandlungsjahr betrachtet die Häufigkeit der Infusionen im Vergleich zu Eculizumab um bis zu 77 % reduziert wird.

Dass die während einer Behandlung mit Eculizumab notwendige Infusionshäufigkeit nach Empfinden der Patienten deutliche Einschränkungen des alltäglichen Lebens zur Folge hat, zeigt eine Patientenpräferenzstudie (ALXN1210-PNH-302s) mit Eculizumab- bzw. Ravulizumab-behandelten PNH-Patienten im Rahmen einer Phase 3 Studie (209). Ziel der Studie war die Bewertung der Patientenpräferenz für eine Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab sowie die Identifikation der Faktoren, die zu dieser Patientenpräferenz beitragen. Die Faktoren, für die der größte Anteil der Patienten eine Präferenz für die Behandlung mit Ravulizumab angab, waren „Infusionshäufigkeit“ (98 %) und „Möglichkeit, Aktivitäten zu planen“ (98 %). Die Ergebnisse dieser Studie liefern somit eindeutige Hinweise darauf, dass Patienten die Behandlung mit Ravulizumab aufgrund der deutlich reduzierten Infusionshäufigkeit und der damit verbundenen geringeren Belastung durch die Behandlung bevorzugen (210). Auch für gMG-Patienten ist anzunehmen, dass sich weniger häufig stunden- oder tageweise von der Arbeit freistellen lassen, um Infusionen erhalten zu können, sich auf die Alltagsaktivitäten im Leben der Patienten auswirkt. Ein längeres Infusionsintervall, das mit einer Senkung der behandlungsbedingten Belastung einhergeht, kann hierbei bei der Behandlung chronischer Erkrankungen die Therapieakzeptanz bzw. die Adhärenz (engl. patient compliance) fördern und die Lebensqualität positiv beeinflussen (211).

Verringerung der Komplikationen von Infusionen

Durch die erhebliche Reduktion der benötigten Infusionen kann außerdem das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen unter Therapie mit Ravulizumab minimiert werden. Das Risiko für u.a. eine Embolie, eine Thrombose oder eine Blutvergiftung durch Infektion sowie Phlebitiden (Venenentzündungen), ein häufiges Ungleichgewicht des Säure-Base-Haushaltes, eine Blutdrucksteigerung bzw. eine gesteigerte Belastung des Herzens oder die Bildung von Ödemen (Wasserablagerungen im Gewebe) ist somit reduziert (201).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z.B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz von MG

Die gMG zählt zu den seltenen Erkrankungen und verlässliche aktuelle epidemiologische Daten liegen, wie so oft bei seltenen Erkrankungen, nur in begrenztem Umfang vor.

Daher wird zunächst auf epidemiologische Daten für die MG auf Basis von Verschreibungsdaten von Pyridostigmin und Ambenonium sowie auf Diagnosen aus Kassendatenanalysen und Krankenhausdaten zurückgegriffen. Anschließend wird die Prävalenz der im Anwendungsgebiet von Ravulizumab eingeschlossenen generalisierten Form der MG (gMG) ermittelt.

In Tabelle 3-4 sind zusammenfassend identifizierte Publikationen zu weltweiten wie auch zu länderspezifischen Prävalenzen der MG dargestellt.

Tabelle 3-4: Prävalenz der MG nach Region

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungs- methode	Anzahl MG- Patienten	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Referenz
Außerhalb Europas					
Weltweit	1950 – 2007	Review von 44 epidemiolo- gischen Studien	k.A.	1,5 – 17,9 ^{a, b, c}	Carr et al., 2010 (212)
Weltweit	1969 – 2020	Metaanalyse von 63 Publikationen	1.206.961.907	12,4 ^{a, b, c}	Salari et al., 2021 (213)
Weltweit	1975 – 2014	Review von 24 Publikationen	k.A.	5,35 – 35 ^{a, b, c}	Deenen et al., 2015 (214)
Weltweit	1977 – 2019	Review von 35 Publikationen	k.A.	2,19 – 36,71 ^{a, b, c}	Bubuioc et al., 2021 (215)
China	2000 – 2017	Auf Basis von Krankenhaus- und Krankenver- sicherungsunter- lagen	3.328 (mit wohnsitz- gebundener Versicherung), 379 (mit berufsbezo- gener Ver- sicherung)	2,19 – 11,07 ^{b, c}	Fang et al., 2020 (216)
Japan	2005	Landesweite Befragung zu Krankenhaus- aufenthalten	ca. 15.100	11,8 ^{b, c}	Murai et al., 2011 (217)
Taiwan	2007	Nationale Datenbank für Krankenver- sicherungs- forschung	5.211	14 ^{b, c}	Lai et al., 2010 (218)
Australien	2009	Verschreibungs- daten von Pyrido- stigmin	2.574	11,7 ^{b, c}	Gattellari et al., 2012 (219)

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl MG- Patienten	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Referenz
Korea	2010 – 2011	Nationale Datenbank für Krankenversicherungsansprüche	4.907 (in 2010) und 5.410 (in 2011)	9,67 – 10,66 ^{b, c}	Park et al., 2016 (220)
Chile, Süd-Ost Santiago	2012 – 2013	CRC, Krankenhaus-Verschreibungsdaten von Pyridostigmin	42 (in 2012) und 46 (in 2013)	8,39 ^{b, c}	Cea et al., 2018 (221)
Kanada, Provinz Ontario	2013	Epidemiologische Studie	3.611	32 ^b	Breiner et al., 2016 (222)
Korea	2014	Bevölkerungsbezogene Studie	6.551	12,99 ^{b, c}	Lee et al., 2016 (223)
Europa					
Norwegen	1983 – 2008	AChR-Ak Tests des nationalen Labors	547	12,62 ^{b, c, d}	Heldal et al., 2009 (224)
Norwegen	1989 – 2013	Retrospektive bevölkerungsbasierte Studie	63 ^c	0,36 – 13,8 ^e	Popperud et al., 2017 (225)
Großbritannien	1995 – 1996	Gemeindebasierte Studie über das NHNN	k.A.	40 ^a	MacDonald et al., 2000 (226)
Norwegen	2004 – 2008	Verschreibungsdaten von Pyridostigmin; AChR-Ak Tests des nationalen Labors	619 und 547	13,1 – 14,5 ^a	Andersen et al., 2014 (227)
Schweden	2010	Verschreibungsdaten und/oder MG-Diagnosen im Nationalen Patientenregister	2.045	27,8 ^{b, c}	Fang et al., 2015 (12)
Schweden	2016	Verschreibungsdaten und/oder MG-Diagnosen im Nationalen Patientenregister	4.736	36,1 ^{b, c}	Westerberg et al., 2020 (228)
Deutschland					
Deutschland	2008	Ambulanten vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2008 bis 2011	14.645,75 ^f	19,49 ^a	Schulz, 2015 (229)

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungs- methode	Anzahl MG- Patienten	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Referenz
Deutschland	2009	Ambulanten vertragsärztliche Abrechnungs- daten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2008 bis 2011	14.645,75 ^f	20,37 ^a	Schulz, 2015 (229)
Deutschland	2010	Ambulanten vertragsärztliche Abrechnungs- daten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2008 bis 2011	14.645,75 ^f	21,44 ^a	Schulz, 2015 (229)
Deutschland	2011	Ambulanten vertragsärztliche Abrechnungs- daten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2008 bis 2011	14.645,75 ^f	22,86 ^a	Schulz, 2015 (229)
Deutschland	2017	k.A.	8.000 – 12.000 ^a	k.A.	Sieb, 2017 (230)
Deutschland	2018	Abrechnungs- daten der GKV	789	38,6 ^b	DADB, 2022 (231)
Deutschland	2018	Vollstationäre Krankenhaus- aufenthalte	5.147 ^b 100 ^c	k.A.	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020 (232)
Deutschland	2019	Abrechnungs- daten der GKV	860	40,4 ^b	DADB, 2022 (231)
Deutschland	2019	Vollstationäre Krankenhaus- aufenthalte	5.169 ^b 94 ^c	k.A.	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021 (233)
Deutschland	2020	Abrechnungs- daten der GKV	866	40,5 ^b	DADB, 2022 (231)
Deutschland	2020	Vollstationäre Krankenhaus- aufenthalte	4.567 ^b 86 ^c	k.A.	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022 (234)
Deutschland	Datenschnitt von 2022	Analyse des Deutschen Myasthenie Registers	1.658 ^{b, c} 1601 ^b	k.A.	Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V., 2022 (235)
a: Keine Angabe zur Altersgruppe. b: Erwachsene Patienten. c: Pädiatrische Patienten.					

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungs- methode	Anzahl MG- Patienten	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Referenz
d: Nur seropositive MG. e: Es wurden nur Patienten herangezogen, welche in einem Alter von unter 18 Jahren an MG erkrankten. f: Gepoolte jährliche Patientenzahl für die Jahre 2008 bis 2011. AChR-Ak: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; CRC: Capture-Recapture-Verfahren; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k.A.: keine oder unklare Angaben; NHNN: National Hospital for Neurology and Neurosurgery.					

Weltweite Prävalenz von MG

Zur weltweiten Prävalenz von MG finden sich vier systematische Reviews oder Metaanalysen (siehe Tabelle 3-4) (212-215). Diese geben zusammengefasst eine weltweite Prävalenz von 1,5 bis 36,71 Fällen pro 100.000 Personen an. Nur bei einem Teil der erfassten Studien wurde das Alter der Patienten berücksichtigt. Aufgrund des weit gefassten Erhebungszeitraums sowie der Unklarheit bezüglich der Übertragbarkeit auf die Epidemiologie der Erkrankung in Deutschland werden diese Daten jedoch nicht zur weiteren Berechnung herangezogen. Diese Daten liegen teilweise auch sehr weit zurück und spiegeln nicht die steigende Prävalenz von MG wider.

Landesspezifische Prävalenzen von MG

Insgesamt wurde eine Zunahme der Prävalenz über die Zeit beobachtet, welche sich insbesondere in schwedischen Registerdaten abbildet, welche von Westerberg und Punga über einen Zeitraum von 10 Jahren hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz von MG ausgewertet wurden (siehe auch unten zu Änderungen der Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre) (228). Aufgrund dessen wurden Publikationen ausgeschlossen, welche sich auf einen Zeitraum von vor 15 Jahren bzw. vor 2007 beziehen (216-218, 224-227). Des Weiteren wurden Publikationen aus dem asiatischen Raum ausgeschlossen, da diese im Hinblick auf die Ethnizität sowie die Versorgungssituation nicht auf den deutschen Kontext übertragbar sind (220, 223). Auch die Übertragbarkeit der Epidemiologie von Australien (219), sowie einer Region in Chile (221) und einer Provinz in Kanada (222) ist aufgrund der regional beschränkten Erhebung nicht als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen.

Eingeschlossen werden zwei Publikation, die sich unter anderem auf das nationale schwedische Patientenregister (engl. National Patient Register, NPR) beziehen. Das NPR wurde im Jahr 1964 eingerichtet und enthält u. A. Patienteninformationen über Krankenhauseinweisungen (inkl. medizinischer Diagnosen). Darüber hinaus wurden Verschreibungsdaten von Pyridostigmin und Ambenonium aus dem schwedischen Register für Medikamentenverschreibungen (engl. Swedish Prescribed Drug Register, SPDR) in die Analyse inkludiert, welches seit dem Jahr 2005 sämtliche in Schweden an Patienten verschriebene Medikamente erfasst. MG-Patienten wurden über die zur jeweiligen Zeit gültigen ICD-Codes identifiziert, zuletzt über den ICD-10 G70.0. Fang et al. (2015) schlossen 11.634.543 zwischen 1932 bis 2002 geborene Personen aus dem schwedischen Multi-

Generationenregister in ihre Analysen ein (12). So wurde für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 27,8 Fällen pro 100.000 Personen ermittelt. Auch die Analysen von Westerberg und Punga (2020) greifen auf Daten des NPR und SPDR zurück und ziehen darüber hinaus Daten aus dem schwedischen Register für Todesfälle (engl. Cause of Death Register, CDR) und Krebs (engl. Cancer Registry, CR) heran (228). Die Autoren untersuchten für die Jahre 2006 bis 2016 getrennt nach Alter zum Krankheitsbeginn von MG und Geschlecht sowohl Prävalenz (siehe Tabelle 3-4) als auch Inzidenz (siehe nachfolgend Tabelle 3-5). Dabei wurde eine Prävalenz von 36,1 Fällen pro 100.000 Personen für das Jahr 2016 ermittelt. Aufgrund der systematischen nationalen Erhebung sämtlicher Patienten über mehrere Register anhand etablierter Diagnoseverfahren für einen Zeitraum innerhalb der letzten 15 Jahre und der Übertragbarkeit des schwedischen auf den deutschen Versorgungskontext werden die beiden Publikationen zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen herangezogen (12, 228).

Prävalenz von MG in Deutschland

Die einzige für Deutschland identifizierte für MG spezifische Publikation mit Angaben zur Prävalenz, die „Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk“, gibt eine geschätzte Anzahl von 8.000 bis 12.000 Patienten an, ohne jedoch den Erhebungszeitraum oder die Methode der Erhebung zu erläutern (siehe Tabelle 3-4) (230). Damit ist diese Angabe nicht zur Ermittlung der deutschen Prävalenz von MG geeignet.

In einer retrospektiven Analyse von Versorgungsdaten durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (2015) auf Basis der ambulanten Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V für die Jahre 2008 bis 2011 wurde die Prävalenz seltener Erkrankungen untersucht (229). Dabei wurden anhand des Orphanet-Berichts vom Mai 2014 einer durchschnittlichen Prävalenz über den zeitlichen Verlauf (2008 bis 2010) von 21,06 Fällen pro 100.000 Einwohnern ermittelt. Da vergleichbare Analysen durch die Gesundheitsforen Leipzig aus dem Jahr 2022 basierend auf aktuelleren Versorgungsdaten zur Verfügung standen (siehe unten), werden diese bei den weiteren Berechnungen verwendet.

Weiterhin liegen Daten des Bundesamts für Statistik (Destatis) über stationäre Krankenhausaufenthalte vor, welche für die Jahre 2018 bis 2020 ebenfalls in Tabelle 3-4 dargestellt sind. Diese geben sowohl die Zahl der erwachsenen wie auch der pädiatrischen Krankenhausfälle an. Die angegebenen Fallzahlen schließen Mehrfachzählungen mit ein und können daher nicht als repräsentativ für die Gesamtanzahl von Patienten mit MG in Deutschland betrachtet werden. Jedoch geben sie einen Hinweis auf die Altersverteilung deutscher Patienten, womit ersichtlich wird, dass der Anteil von stationär behandelten Patienten mit einem Alter von unter 18 Jahren an der Gesamtzahl der betrachteten Patienten in den Jahren 2018, 2019 und 2020 bei 1,91 %, 1,79 % bzw. 1,83 % lag (232-234).

In einer retrospektiven Datenbankstudie der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) durch die Gesundheitsforen Leipzig unter Nutzung anonymisierter Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenversicherungen wurden für die Berichtsjahre 2017 bis 2020 die Anzahl der MG-Diagnosen (ICD-10-GM G70.0) von volljährigen Vollversicherten untersucht (231). Über alters- und geschlechtsadjustierte

Hochrechnungen wurden die Prävalenz und Inzidenz von MG für Deutschland ermittelt. In Tabelle 3-4 ist die Prävalenz von MG für die Jahre 2018, 2019 und 2020 mit 38,6, 40,4 und 40,5 Fällen pro 100.000 Personen dargestellt. Diese Analysen basieren auf mindestens einer stationär oder zwei ambulant gestellten Diagnosen (M2Q-Kriterium) im deutschen Versorgungskontext und werden daher als verlässlich gewertet und zur Berechnung der Prävalenz in Deutschland herangezogen.

Des Weiteren liegen Zahlen von MG-Patienten aus dem deutschen Myasthenie-Register (MyaReg) für das Jahr 2022 vor (235). Die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. (DMG) erfasst Daten der klinischen Regelversorgung (u.a. erfolgte Diagnostik, Erfassung von Begleiterkrankungen und Therapien mit Erhebung etwaiger Nebenwirkungen sowie Parameter zur Lebensqualität) von Patienten mit myasthenen Syndromen. Die zertifizierten integrierten Myasthenie-Zentren (iMZ) in Deutschland sind für die Dokumentation der Patientendaten in das Register verantwortlich. Es werden schätzungsweise 20 % bis 40 % der vorstelligen MG-Patienten erfasst. Zum letzten Datenschnitt befanden sich 1658 Patienten mit MG, von denen 1601 Patienten mindestens 18 Jahre alt waren, im Register (siehe Tabelle 3-4). Da diese Patientenzahl jedoch nur einen Teil, der in Deutschland an MG erkrankten Patienten abbildet und somit als unvollständig anzusehen ist, wird die Zahl nicht zur Berechnung der Prävalenz verwendet. Die von der DMG erstellte Analyse zur Bestimmung von Subgruppen bezüglich MGFA Klasse, Antikörperstatus, Vortherapien und Symptomatik stellt jedoch die bestverfügbare Datenquelle dar und wird daher im weiteren Verlauf herangezogen, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation abzuschätzen (siehe unten) (235).

Inzidenz von MG in Deutschland

In Tabelle 3-5 wird die Inzidenz von MG weltweit, länderspezifisch, für Europa und für Deutschland dargestellt. Wie bereits unter „Prävalenz von MG“ (siehe oben) erläutert, können aufgrund eines weit zurückliegenden Zeitraums und der beschriebenen Region einige Quellen zur Erhebung der Inzidenz ausgeschlossen werden (13, 212, 216, 218-220, 224, 225, 227, 236, 237). Zum größten Teil werden auch pädiatrische Patienten eingeschlossen.

Für Deutschland liegen Analysen zur Abrechnungsdaten der GKV, durchgeführt von der DADB (2022) vor. Diese ergeben schwankende Inzidenzen von 7,9 Fällen für das Jahr 2018, 6,8 Fällen für das Jahr 2019 und 5,5 Fällen für das Jahr 2020 pro 100.000 erwachsene Personen (231) und liegen grundsätzlich über den in Tabelle 3-5 aufgeführten Publikationen.

Tabelle 3-5: Inzidenz der MG nach Region

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungs- methode	Anzahl von Patienten	Inzidenz pro 100.000 Einwohner	Referenz
Weltweit					
Weltweit	1950 – 2007	Review von 35 epidemiolo- gischen Studien	k.A.	0,7 – 2,13 ^{a, b, c}	Carr et al., 2010 (212)
Weltweit, außerhalb	1970 – 2000	Review von 6 Studien	k.A.	0,3 – 0,91 ^{b, c}	McGrogan et al., 2010 (13)

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl von Patienten	Inzidenz pro 100.000 Einwohner	Referenz
Europas					
Kanada, British Columbia	1984 – 2008	Epidemiologische Studie mit Tests auf AChR-Ak	1.243.	1,32 ^{b, c, d}	Pakzad et al., 2011 (236)
Taiwan	2000 – 2007	Nationale Datenbank für Krankenver- sicherungs- forschung	5.211	2,1 ^{b, c}	Lai et al., 2010 (218)
China	2000 – 2017	Auf Basis von Krankenhaus- und Krankenver- sicherungsunter- lagen	3.328 (mit wohnsitz- gebundener Versicherung), 379 (mit berufsbezo- gener Ver- sicherung)	1,55 – 3,66 ^{b, c}	Fang et al., 2020(216)
Australien	2009	Verschreibungs- daten von Pyrido- stigmin	2.574	2,49 ^{b, c}	Gattellari et al., 2012 (219)
Korea	2011	Nationale Datenbank für Krankenver- sicherungs- ansprüche	4.907 (in 2010) und 5.410 (in 2011)	2,44 ^{b, c}	Park et al., 2016 (220)
Kanada, Region Ontario	2013	Epidemiologische Studie	3.611	2,3 ^b	Breiner et al., 2016 (222)
Europa					
Europa	1970 – 2000	Review von 31 Studien	k.A.	0,41 – 3 ^{b, c}	McGrogan et al., 2010 (13)
Norwegen	1989 – 2013	Retrospektive bevölkerungs- basierte Studie	63 ^c	0,16 ^e	Popperud et al., 2017 (225)
Norwegen	1995 – 2008	Landesweite Studie mit seropositiven Testergebnissen	419 – 420	0,7 – 0,72 ^{a, b, c d}	Heldal et al., 2009 (224); Heldal et al., 2012 (237)
Norwegen	2007	Epidemiologische Studie mit Tests auf AChR-Ak und Verschrei- bungsdaten von Pyridostigmin	74	1,6 ^a	Andersen et al., 2014 (227)
Deutschland					
Deutschland	2018	Abrechnungs- daten der GKV	165	7,9 ^b	DADB, 2022 (231)

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungs- methode	Anzahl von Patienten	Inzidenz pro 100.000 Einwohner	Referenz
Deutschland	2019	Abrechnungs- daten der GKV	152	6,8 ^b	DADB, 2022 (231)
Deutschland	2020	Abrechnungs- daten der GKV	124	5,5 ^b	DADB, 2022 (231)
a: Keine Angabe zur Altersgruppe. b: Nur erwachsene Patienten. c: Nur pädiatrische Patienten. d: Nur Acetylcholin positive MG. e: Es wurden nur Patienten herangezogen, welche in einem Alter von unter 18 Jahren an MG erkrankten. AChR-Ak: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k.A.: keine oder unklare Angaben.					

Population der gMG-Patienten in Deutschland

Die Gesamtpopulation der Patienten mit MG in Deutschland wird zunächst auf Basis der ermittelten verlässlichen Quellen für die Prävalenz von MG sowie der Bevölkerungszahlen für Deutschland errechnet. Damit die tatsächliche Patientenzahl möglichst differenziert abgebildet werden kann und um Unsicherheiten zu berücksichtigen, mit denen die Schätzung der Prävalenz einer seltenen Erkrankung wie MG behaftet ist, wird die Anzahl der Patienten mit MG in Deutschland nachfolgend als Spanne angegeben.

Daten aus dem deutschen Myasthenie-Register (MyaReg)

Wie bereits im Abschnitt „Prävalenz in Deutschland“ (siehe oben) erläutert, handelt es sich bei dem MyaReg um ein nationales Patientenregister, welches im Rahmen der klinischen Regelversorgung der derzeit 18 teilnehmenden iMZ auf freiwilliger Basis Daten zur Erkrankung der behandelten Patienten erfasst. In einer Analyse vom 15. Juni 2022 wurden der Anteil an erwachsenen nicht-intubationsbedürftigen Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG (MGFA Klasse II bis IV) untersucht, der symptomatisch (operationalisiert über MG-ADL ≥ 6) ist bzw. unter zwei immunsuppressiven Therapien (IST) eine anhaltende Symptomatik aufweist (235) (siehe Modul 4A, Abschnitt zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 4.2.1). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Damit lässt sich der Anteil an Patienten im gesamten Anwendungsgebiet von Ravulizumab sowie in der Teilpopulation b mit Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG an der Patientenpopulation im Register bestimmen. Diese Anteile werden verwendet, um im weiteren Verlauf den entsprechenden Anteil der jeweiligen Population an der Gesamtpopulation von MG-Patienten in Deutschland abzuschätzen.

Tabelle 3-6: Analyse von Daten aus dem deutschen Myasthenie-Register (MyaReg) (235)

Kriterium	Anzahl an Patienten	Anteil an übergeordneter Gruppe
MG-Patienten im Register	1658	–
Alter ≥ 18 Jahren	1601	96,56 %
MGFA Klasse II – IV ^a	875	54,65 %
AChR-Antikörper ⁺	641	73,26 %
Patienten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab ^b		
MG-ADL ≥ 6	108	16,85 %
Teilpopulation b ^d		
≥ 2 IST	329	51,33 %
MG-ADL ≥ 6	47	14,29 %
a: Die MGFA Klasse II bis IV definiert die laut Fachinformation für Ravulizumab geeigneten Patienten mit einer nicht-intubationsbedürftigen generalisierten MG (gMG) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 in der Fachinformation) (57). b: Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG, welche entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation symptomatisch sind (definiert anhand der Einschlusskriterien der pivotalen Studie ALXN1210-MG-306 mittels MG-ADL ≥ 6) (57). c: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen. d: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG. AChR: Acetylcholinrezeptor; IST: Immunsuppressive Therapie; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America.		

Berechnung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Ravulizumab

Die Berechnung der Gesamtzahl an Patienten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab sowie in Teilpopulation a und Teilpopulation b in Deutschland ist in Tabelle 3-7 dargestellt, die Ergebnisse der Berechnungen sind zur Veranschaulichung in Abbildung 3-3 gezeigt. Die Gesamtbevölkerung in Deutschland betrug zum 31. Dezember 2020 nach Angaben des Statistischen Bundesamts 83.155.031 Personen (siehe Tabelle 3-7, Schritt 1.1) (238).

Die Gesamtprävalenz von 27,8 Fällen pro 100.000 Personen nach Fang et al. (2015) wird als Untergrenze verwendet (siehe Tabelle 3-7, Schritt 1.2b) (12). Damit ergibt sich angewendet auf Deutschland eine Gesamtzahl von 23.117 Patienten mit MG. Werden ausschließlich die im Anwendungsgebiet von Ravulizumab eingeschlossenen erwachsenen Patienten berücksichtigt, muss diese Gesamtzahl mathematisch vom Anteil an Patienten im Alter von unter 18 Jahren bereinigt werden. Der Analyse auf Basis der Daten aus dem MyaReg aus dem Jahr 2022 ist ein Anteil von 3,44 % Patienten im Alter von unter 18 Jahren zu entnehmen (siehe Tabelle 3-7, Schritt 2) (235), welcher hier zur Berechnung der Untergrenze der erwachsenen Patienten mit MG in Deutschland Anwendung findet. Damit ergibt sich als Untergrenze eine Gesamtzahl von 22.322 erwachsenen Patienten mit MG in Deutschland für das Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-7, Schritt 3).

Zur Abschätzung der Obergrenze wird die Datenbankstudie der DADB mit der Prävalenz von MG für erwachsene Patienten verwendet, welche für das Jahr 2020 mit 40,5 Fällen pro 100.000 Personen ermittelt wurde (siehe Tabelle 3-7, Schritt 1.2) (231). Die Anzahl der Einwohner in Deutschland, welche sich in einem Alter von mindestens 18 Jahren befinden, wird mit 69.411.087 Personen (83,47 % der Gesamtbevölkerung; Stand: 31. Dezember 2020) angegeben (siehe Tabelle 3-7, Schritt 1.3) (238). Auf diese erwachsene Bevölkerungsgruppe angewandt ergibt sich als Obergrenze eine Gesamtzahl von 28.111 erwachsenen Patienten mit MG in Deutschland (siehe Tabelle 3-7, Schritt 3).

Im nächsten Schritt wird nur der Anteil an Patienten betrachtet, welche eine generalisierte MG (gMG) aufweisen, sodass sich eine Anzahl erwachsener gMG-Patienten von 15.625 bis 22.489 ergibt (siehe Tabelle 3-7, Schritt 4.1/2). Von diesen Patienten waren 82 % bis 84 % und damit 12.813 bis 18.891 Patienten AChR-Antikörper-positiv (siehe Tabelle 3-7, Schritt 5.1/2). Auf Basis dieser Spanne werden im Folgenden die jeweiligen Populationen bzw. Teilpopulationen berechnet.

Im Anwendungsgebiet für Ravulizumab befinden sich alle Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, welche entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation symptomatisch sind (definiert anhand der Einschlusskriterien der pivotalen Studie ALXN1210-MG-306 mittels MG-ADL ≥ 6) (57). Darüber ergeben sich **insgesamt 2.159 bis 3.183 Patienten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab** (siehe Tabelle 3-7, Schritte 6.1/2). Zunächst wird die Anzahl an Patienten in Teilpopulation b bestimmt, in der sich erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG befinden, operationalisiert über eine bestehende Symptomatik (MG-ADL ≥ 6) unter mindestens zwei IST (siehe Modul 4A, Abschnitt zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 4.2.1). Hierüber lässt sich anhand der jeweiligen Anteile im MyaReg eine Spanne von **939 bis 1.385 Patienten für die Teilpopulation b** ermitteln (siehe Tabelle 3-7, Schritte 7.1/2 und 8.1/2). Anschließend werden diese Patientenzahlen von der Gesamtzahl an Patienten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab aus Schritt 6.2 (siehe Tabelle 3-7) subtrahiert, um die Anzahl von Patienten in der Teilpopulation a zu bestimmen, welche erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, einschließt. Somit ergibt sich für die Gesamtzahl an Patienten **in der Teilpopulation a eine Spanne von 1.220 bis 1.798** (siehe Tabelle 3-7, Schritt 9).

Weil für dieses Modell keine vollständig erhobenen Patientenzahlen für Deutschland zur Verfügung stehen, sondern die Berechnungen auf Hochrechnungen beruhen, sind diese Angaben mit Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ravulizumab sowie in Teilpopulation a und Teilpopulation b für Deutschland. Berechnung in (239)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
1.1	Gesamtbevölkerung Deutschland alle Altersgruppen (31. Dezember 2020)	83.155.031	Destatis, 2022 (238)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
1.2	Gesamtprävalenz von MG für alle Altersgruppen Prävalenz von MG für Altersgruppen von ≥ 18 Jahren	27,8 / 100.000 40,5 / 100.000	Fang et al., 2015 (12) DADB, 2022 (231)
1.3	Gesamtbevölkerung Deutschland im Alter von ≥ 18 Jahren (31. Dezember 2020)	69.411.087	Destatis, 2022 (238)
2	Anteil an erwachsenen Patienten mit MG	96,56 %	DMG, 2022 (235).
3	Anzahl an erwachsenen Patienten mit MG	22.322 – 28.111	–
4.1	Anteil an erwachsenen Patienten mit gMG	70 % – 80 %	Fang et al., 2015(12), Santos et al., 2016 (240)
4.2	Anzahl an erwachsenen Patienten mit gMG	15.625 – 22.489	–
5.1	Anteil an erwachsenen Patienten mit AChR-positiver gMG	82 % – 84 %	Sanders et al., 2021 (241) Fang et al, 2015 (12)
5.2	Anzahl erwachsener Patienten mit AChR-positiver gMG	12.813 – 18.891	–
Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Ravulizumab ^a			
6.1	Anteil an erwachsenen Patienten mit AChR-positiver gMG, die noch symptomatisch sind (MG-ADL ≥ 6)	16,85 %	DMG, 2022 (235)
6.2	Anzahl erwachsener Patienten mit AChR-positiver gMG mit MG-ADL ≥ 6	2.159 – 3.183	–
Patientenzahl der Teilpopulation b ^b			
7.1	Anteil an erwachsenen Patienten mit AChR-positiver gMG unter ≥ 2 IST	51,33 %	DMG, 2022 (235)
7.2	Anzahl erwachsener Patienten mit AChR-positiver gMG unter ≥ 2 IST	6.576 – 9.696	–
8.1	Anteil an erwachsenen Patienten mit AChR-positiver gMG unter ≥ 2 IST, die noch symptomatisch sind (MG-ADL ≥ 6)	14,29 %	DMG, 2022 (235)
8.2	Anzahl erwachsener Patienten mit AChR-positiver gMG unter ≥ 2 IST mit MG-ADL ≥ 6	939 – 1.385	–
Patientenzahl der Teilpopulation a ^c			
9	Anzahl erwachsener Patienten mit AChR-positiver gMG unter < 2 IST mit MG-ADL ≥ 6 (Differenz aus den Patientenzahlen von Schritt 6.2 und 8.2)	1.220 – 1.798	–
a: Das Anwendungsgebiet schließt laut Fachinformation erwachsene AChR-Antikörper-positive Patienten mit			

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
gMG ein (57). b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG. c: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen.			

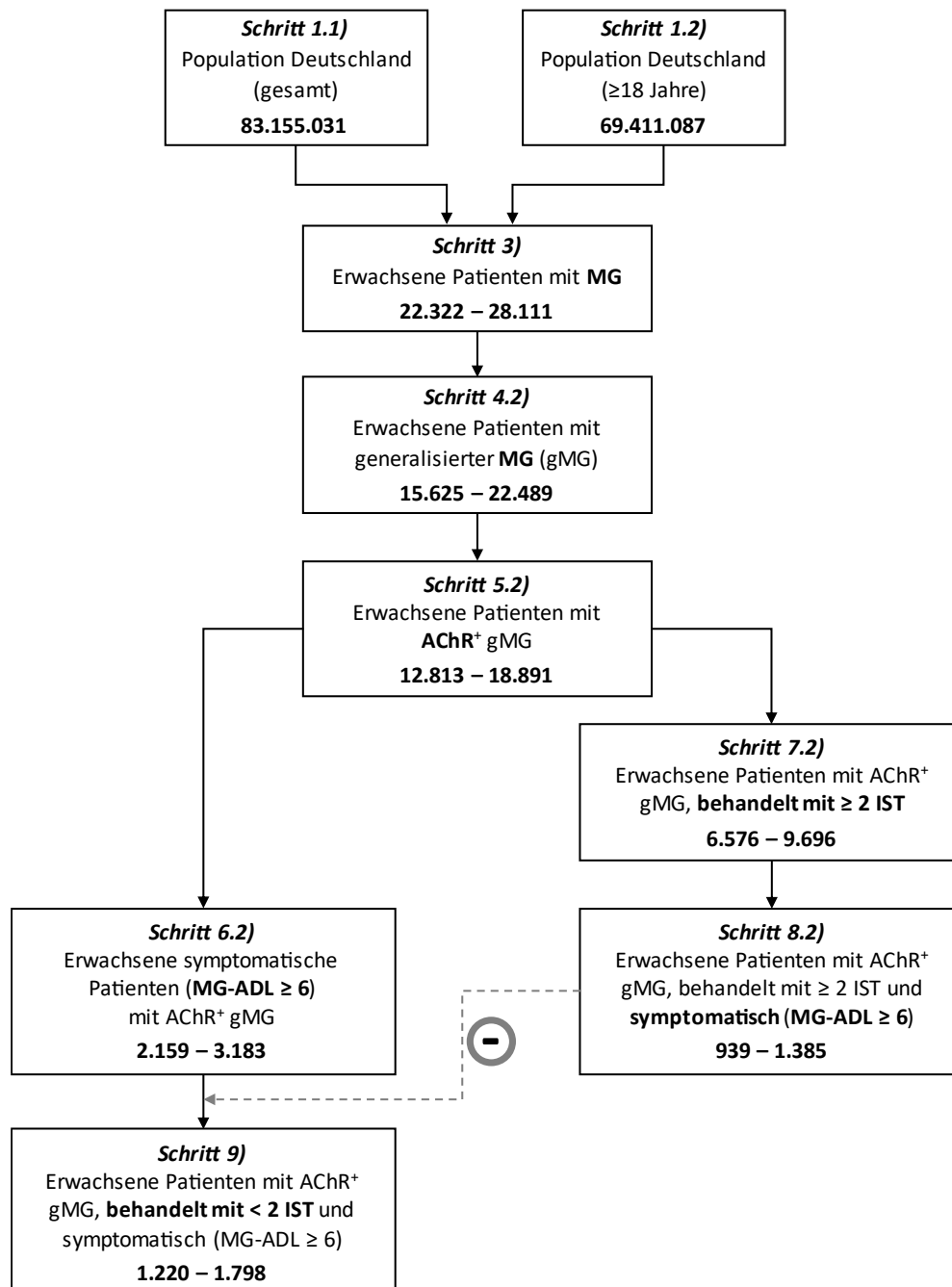


Abbildung 3-3: Flussdiagramm der Berechnung der Anzahl von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ravulizumab aus Tabelle 3-7.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2022 bis 2027

Jahr	Prävalenz		Inzidenz
	Teilpopulation a	Teilpopulation b	
2022	1.220 bis 1.798 Patienten	939 bis 1.385 Patienten	k.A.
2023	1.259 bis 1.856 Patienten	969 bis 1.430 Patienten	k.A.
2024	1.299 bis 1.194 Patienten	999 bis 1.474 Patienten	k.A.
2025	1.338 bis 1.972 Patienten	1.030 bis 1.519 Patienten	k.A.
2026	1.377 bis 2.030 Patienten	1.060 bis 1.563 Patienten	k.A.
2027	1.416 bis 2.087 Patienten	1.090 bis 1.608 Patienten	k.A.
Quellen: Destatis, 2022 (238), Fang et al., 2015 (12), DADB, 2022 (231), Santos et al., 2016 (240), Sanders et al., 2021 (241), Westerberg und Punga, 2020 (228). k.A.: keine Angabe.			

Bei der retrospektiven Betrachtung der Epidemiologie der gMG zeigte sich eine Zunahme prävalenter Fälle (228). Ein ähnlicher, jedoch weniger deutlicher Trend war für die Inzidenz zu beobachten (228, 231). Insgesamt betrachtet lassen sich also Hinweise darauf ableiten, dass die Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre zunehmen wird, wie im Folgenden näher erläutert und in Tabelle 3-8 dargestellt. Diese Schätzungen sind mit Unsicherheit behaftet.

Die retrospektive Datenbankstudie der DADB der Gesundheitsforen Leipzig unter Nutzung anonymisierter Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenversicherungen zeigt über den Verlauf der Berichtsjahre 2018 bis 2020 eine steigende Prävalenz von 38,6 über 40,4 auf 40,5 Fälle pro 100.000 Personen (231). Damit ergibt sich zunächst ein Anstieg um 1,8 Fälle (4,7 %) pro 100.000 Personen vom Jahr 2018 auf 2019, gefolgt von einem sehr geringen Anstieg von 0,1 Fall (0,25 %) pro 100.000 Personen vom Jahr 2019 auf das Jahr 2020. Die geringere Zunahme im Jahr 2020 könnte durch die nur eingeschränkt verfügbare medizinische Versorgung im ersten Jahr der COVID-19 Pandemie bedingt sein, sodass diese Zunahme der tatsächlichen Prävalenz für dieses Jahr möglicherweise unterschätzt wird (242). Die Inzidenz von MG hingegen hat in beiden Jahren im Vergleich zum Vorjahr abgenommen: Von 7,9 im Jahr 2018 über 6,8 im Jahr 2019 auf 5,5 im Jahr 2020, sodass hieraus kein Hinweis auf eine Zunahme der Neuerkrankungen hervorgeht (231).

Die Daten zur Entlassung von Patienten aus dem stationären Krankenhausaufenthalt zeigt einen Anstieg von etwa 0,3 % vom Jahr 2018 auf das Jahr 2019, und eine Abnahme der Entlassungen aus der stationären Behandlung um etwa 11,6 % vom Jahr 2019 auf 2020, was ebenfalls auf die eingeschränkte Versorgungssituation im Zuge der COVID-19 Pandemie zurückzuführen sein kann (232-234).

Die Auswertung von MG in Schweden von Westerberg und Punga (2020), welche die Jahre 2006 bis 2016 umfasst und Patienten auf Basis der Diagnose von MG (z.B. ICD-9 358A oder ICD-10 G70.0) und/oder auf Verschreibungen von Pyridostigmin und/oder Ambenonium identifiziert, zeigt einen Verlauf der Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung (228). Während die Inzidenz im Jahr 2006 noch bei 2,2 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr lag, erreichte sie im Jahr 2016 2,9 Fälle pro 100.000 Personen und verzeichnete so über eine Dekade einen Anstieg von etwa 31,8 %, wobei sich kein kontinuierlicher Anstieg zeigte und dieser über einige Jahre stagnierte. Im gleichen Zeitraum stieg die Prävalenz von MG von 24,7 auf 36,1 Fälle pro 100.000 Personen, was einen Anstieg um etwa 46,2 % bedeutet. Dabei war der Anstieg zwar kontinuierlich, nahm tendenziell im Zeitverlauf jedoch ab. Somit lag die Zunahme vom Jahr 2006 bis 2011 bei ca. 25,9 % und in den letzten fünf erhobenen Jahren von Jahr 2011 auf 2016 bei etwa 16,1 %. Da dieser Wert eine fünfjährige Spanne abdeckt und dem heutigen Zeitraum am nächsten liegt, wird er im Folgenden für eine Extrapolation auf die kommenden fünf Jahre verwendet.

Die Zunahme der prävalenten Patienten, welche insgesamt betrachtet höher liegt als der Anstieg der Inzidenz, welche, basierend auf der Analyse stationär behandelter Patienten mit MG sogar abnahm, legt mehrere Vermutungen nahe: Während die Neuerkrankungen von MG – möglicherweise getrieben durch eine bessere Diagnose – im Vergleich zur Prävalenz der Erkrankung nur leicht zunehmen, lässt sich eine erhöhte Lebenserwartung annehmen, die zum einen die Entwicklung der Gesamtbevölkerung widerspiegelt, zum anderen eine Folge der besseren Versorgung der MG-Patienten sein kann (228).

Überträgt man den von Westerberg und Punga (2020) für Schweden beobachteten Trend der Jahre 2011 bis 2016 auf Deutschland und führt diesen unter der Annahme eines weiteren Anstiegs um etwa 16,1 % über einen Zeitraum von fünf Jahren ausgehend vom Jahr 2022 fort, ergibt sich für das Jahr 2027 eine mögliche Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet von 2.507 bis 3.695 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit AChR-Antikörper-positiver gMG, welche symptomatisch sind. Entsprechend wird für das Jahr 2027 eine Spanne von 1.416 bis 2.087 Patienten in Teilpopulation a ermittelt, die Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG einschließt, für welche immunsuppressive Basistherapie infrage kommt. Für Teilpopulation b wird eine Population von 1.090 bis 1.608 Patienten geschätzt, die im Alter von mindestens 18 Jahren mit AChR-Antikörper-positiver gMG unter mindestens zwei immunsuppressiven Therapien weiterhin symptomatisch sind. Diese Angaben sind jedoch mit Unsicherheit behaftet, da eine Entwicklung auf Basis der bisherigen Beobachtungen nur schwer extrapoliert werden kann. Nicht berücksichtigt werden zudem die möglichen Konsequenzen der veränderten Gesundheitsversorgung im Kontext der anhaltenden COVID-19 Pandemie.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen

kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ravulizumab (Ultomiris®) Teilpopulation a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, und die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen	1.220 – 1.798	1.078 – 1.589
Ravulizumab (Ultomiris®) Teilpopulation b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG	939 – 1.385	830 – 1.224

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z.B. Angabe einer Spanne.

Eine Übersicht über die einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nachfolgend in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (in Teilpopulationen a und b). Darstellung der Berechnung in (239)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz
1.1	Gesamtbevölkerung Deutschland alle Altersgruppen (31. Dezember 2020)	83.155.031	Destatis, 2022 (238)
1.2	Versicherte in der GKV (Dezember 2020)	73.481.754 (88,4 %)	Bundesministerium für Gesundheit, 2022 (243)
Patientenzahl der Teilpopulation a ^a			
2.1	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	1.220 – 1.798	–
2.2	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	1.078 – 1.589	–
Patientenzahl der Teilpopulation b ^b			
3.1	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	939 – 1.385	–
3.2	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	830 – 1.224	–
Die Herleitung der Anzahl von Patienten in Teilpopulation a und Teilpopulation b inklusive der Prävalenz für Deutschland ist in Tabelle 3-7 ausführlich dargestellt. a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, und die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen. b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulationen (siehe Tabelle 3-10, Schritte 1.2, 2.2 und 3.2) ist zum Ende des Jahres 2020 von einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.155.031 Personen auszugehen (Stand: 31. Dezember 2020) (238). Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Dezember 2020 insgesamt 73.481.754 Personen in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert (243). Dies entspricht einem Anteil von 88,4 % der Gesamtbevölkerung (Schritt 1.2). Mit diesem GKV-Anteil und der ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation lässt sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab in Teilpopulation a auf 1.078 bis 1.589 Personen und in Teilpopulation b auf 830 bis 1.224 Personen berechnen (die Herleitung der Anzahl von Patienten in Teilpopulation a und Teilpopulation b) inklusive der Prävalenz für Deutschland ist in Tabelle 3-7 und Abbildung 3-3 dargestellt und unter „Gesamtpopulation der MG-Patienten in Deutschland“ im Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen

sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, und die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.078 – 1.589
	Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b)	Zusatznutzen nicht belegt	830 – 1.224

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet (57):

- a) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen.
- b) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG.

Das Behandlungsschema von Ravulizumab unterscheidet sich gemäß Fachinformation nicht zwischen Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a), und solchen mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) (57).

Die gMG ist eine seltene Erkrankung, für deren Behandlung generell immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine Therapie besteht. Patienten benötigen eine anhaltende, wirksame Behandlung ihrer Muskelschwäche, welche gleichzeitig die alltäglichen Aktivitäten der Patienten verbessert sowie durch eine geringe Frequenz der Behandlungsintervalle weniger stark beeinträchtigt.

Ravulizumab besitzt eine hervorragende Wirksamkeit bei patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität sowie ein gutes Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau aller patientenrelevanten Endpunkte wird für Teilpopulation a ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von

Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2). Für die Teilpopulation b wird in der Gesamtschau aller patientenrelevanten Endpunkte für Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab kein Zusatznutzen abgeleitet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2). Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab reduziert Ravulizumab jedoch die behandlungsbedingte Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Patienten sowie deren betreuenden Personen durch eine Verlängerung der Infusionsintervalle.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist detailliert in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die laut Fachinformation für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage kommen. Insgesamt beträgt die Anzahl dieser gMG-Patienten in der GKV schätzungsweise zwischen 1.078 und 1.589 Personen für Teilpopulation a und zwischen 830 und 1.224 Personen in Teilpopulation b.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u.a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u.a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen.

Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde im Zeitraum von März 2022 bis Juli 2022 eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand in der Datenbank PubMed statt. Für die Suche wurden folgende Begriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche:

„generalized Myasthenia gravis“, „gMG“, „myasthenia gravis“, „MG“, „myasthenic crisis“, „exacerbation“, „symptoms“, „quality of life“, „complications“, „diagnosis“, „diagnostics“, „autoimmune“, „acetylcholine receptor“, „refractory“, „therapy“, „supportive“, „complement inhibition“, „Eculizumab“, „Soliris“, „plasma exchange“, „PLEX“, „PE“, „immunoadsorption“, „IA“, „intravenous immunoglobulin“, „IVIG“, „immunosuppression“, „steroid“, „glucocorticosteroid“, „prednisone“, „prednisolone“, „methylprednisolone“, „azathioprine“, „mycophenolat mofetil“, „cyclosporin“, „cyclosporine“, „methotrexate“, „tacrolimus“, „patient“ und „Germany“

Deutschsprachige Recherche:

„generalisierte Myasthenia gravis“, „gMG“, „Myasthenia gravis“, „MG“, „myasthene Krise“, „Exazerbation“, „Symptome“, „Lebensqualität“, „Komplikationen“, „Diagnose“, „Diagnostik“, „autoimmun“, „Acetylcholinrezeptor“, „refraktär“, „therapierefraktär“, „Therapie“, „supportiv“, „Eculizumab“, „Soliris“, „Komplementinhibition“, „Plasmaaustausch“, „PLEX“, „PE“, „Immunadsorption“, „IA“, „intravenöse Immunglobuline“, „IVIG“, „Immunsuppression“, „Steroid“, „Glukokortikosteroid“, „Prednison“, „Prednisolon“, „Methylprednisolon“, „Azathioprin“, „Mycophenolat mofetil“, „Cyclosporin“, „Cyclosporin“, „Methotrexat“, „Patient“ und „Deutschland“

Die Identifizierung medizinischer Leitlinien für generalisierte Myasthenia gravis in Deutschland erfolgte gezielt auf dem Portal AMWF online sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). Von der Kommission Leitlinien der DGN wurde in der aktuellen Version im Jahr 2017 die „S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms“ für Deutschland herausgegeben (31).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Informationsbeschaffung epidemiologischer Daten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab wurde eine Literaturrecherche wie im obigen Absatz beschrieben durchgeführt. Es wurden hierzu folgende Suchbegriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche:

„generalized Myasthenia gravis“, „gMG“, „myasthenia gravis“, „MG“, „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“, „patient“, „population“, „adult“, „MG registry“, „gMG registry“ und „Germany“

Deutschsprachige Recherche:

„generalisierte Myasthenia gravis“, „gMG“, „Myasthenia gravis“, „MG“, „Epidemiologie“, „Prävalenz“, „Inzidenz“, „Patient“, „Population“, „erwachsen“, „MG-(Patienten) Register“, „Deutschland“

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde des Weiteren das Portal für seltene Erkrankungen und Orphan-Arzneimittel „Orphanet“ in der Suche berücksichtigt (244). Darüber hinaus wurden die Internetseiten des Statistisches Bundesamts (Destatis) sowie des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen.

Einschlusskriterien für die Verwendung der Rechercheergebnisse zu Prävalenz, Inzidenz und Studienpopulation waren die Angabe eines definierten Studienzeitraums sowie einer nachvollziehbaren Erhebungsmethode bzw. Primärquelle der Daten. Quellen, in denen diese Informationen nicht nachvollziehbar dargelegt wurden und aus denen keine entsprechenden Primärquellen hervorgingen, wurden dagegen von der weiteren Verwendung ausgeschlossen. Zudem wurden Publikationen mit einer nicht vorhandenen oder fragwürdigen Übertragbarkeit auf die Epidemiologie von MG in Deutschland ausgeschlossen.

Als weitere Quelle für die Prävalenz der MG in Deutschland wurde eine retrospektive Datenbankstudie der DADB der Gesundheitsforen Leipzig aus dem Jahr 2022 verwendet (231).

Um aus der im Abschnitt 3.2.3 ermittelten Gesamtpopulation von MG-Patienten die Zielpopulationen von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die beiden Teilpopulationen a und b zu berechnen, wurde unter anderem auf Daten aus dem deutschen Myasthenie-Register (MyaReg) zurückgegriffen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Um aus den im Abschnitt 3.2.3 ermittelten Größen der beiden Teilpopulationen mit Erwachsenen mit AChR-Antikörper-positiver gMG im Anwendungsgebiet von Ravulizumab die Anzahl an GKV-Patienten in diesen Zielpopulationen zu ermitteln, wurde der Anteil der GKV-versicherten Personen in Deutschland basierend auf den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit errechnet (Stand: Dezember 2020).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: A review. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(10):985-91.
2. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010;43(5-6):428-35.
3. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):30.
4. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nature Reviews Neurology.* 2016;12(5):259-68.
5. O'Hare M, Doughty C. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Semin Neurol.* 2019;39(6):749-60.
6. Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmunity Reviews.* 2016;15(1):82-92.
7. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-81.
8. Peragallo JH, Bitrian E, Kupersmith MJ, Zimprich F, Whittaker TJ, Lee MS, et al. Relationship Between Age, Gender, and Race in Patients Presenting With Myasthenia Gravis With Only Ocular Manifestations. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2016;36(1):29-32.
9. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37(2):141-9.
10. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, Lo Monaco M. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand.* 1988;77(1):31-5.
11. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36.
12. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *Journal of Internal Medicine.* 2014;277(5):594-604.
13. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):171-83.
14. Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol.* 2015;35(4):327-39.
15. 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.
16. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419832242.
17. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *Journal of clinical neuromuscular disease.* 2014;15(4):167-78.
18. Tran C, Biswas A, Mendoza M, Katzberg H, Bril V, Barnett C. Performance of different criteria for refractory myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2020;28(4):1375-84.
19. Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F, Pawlitzki M, Regner-Nelke L, Huntemann N, et al. Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022.
20. European Medicines Agency. Soliris, Eculizumab: EPAR Product Information. Stand: 09.09.2021.
21. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Myasthenia Gravis. *Ann Neurol.* 2011;69(2):418-22.

22. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol.* 2012;259(3):427-35.
23. Verschuuren JGM, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmunity Reviews.* 2013;12(9):918-23.
24. 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.
25. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001;7(3):365-8.
26. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003;126(Pt 10):2304-11.
27. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MÁ, Díaz-Manera J, Querol L, Rojas-García R, et al. Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin. *JAMA Neurology.* 2016;73(9):1099-104.
28. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(5):427-38.
29. Pasqualin F, Guidoni SV, Ermani M, Pegoraro E, Bonifati DM. Outcome measures and treatment effectiveness in late onset myasthenia gravis. *Neurological Research and Practice.* 2020;2(1):45.
30. Osserman KE, Kornfeld P, Cohen E, Genkins G, Mendelow H, Goldberg H, et al. Studies in Myasthenia Gravis: Review of Two Hundred Eighty-Two Cases at The Mount Sinai Hospital, New York City. *AMA Archives of Internal Medicine.* 1958;102(1):72-81.
31. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF2017.
32. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and Experimental Immunology.* 2014;175(3):408-18.
33. Howard JFJ. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2018;1412(1):113-28.
34. Ruff RL, Lisak RP. Nature and Action of Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018;36(2):275-91.
35. Dresser L, Wlodarski R, Rezaei K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(11):2235.
36. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology.* 2010;17(7):893-902.
37. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000 Faculty Rev.* 2016;5.
38. Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews.* 2013;12(9):904-11.
39. Ruff RL, Lennon VA. How Myasthenia Gravis Alters the Safety Factor for Neuromuscular Transmission. *J Neuroimmunol.* 2008;201:13-20.

40. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2019;60(1):14-24.
41. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306: Clinical Study Report (PRIMARY ANALYSIS). 2021.
42. 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).
43. Plomp JJ, van Kempen GTH, de Baets M, Graus YMF, Kuks JBM, Molenaar PC. Acetylcholine release in myasthenia gravis: regulation at single end-plate level. *Ann Neurol*. 1995;37(5):627-36.
44. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(10):797-804.
45. Plomp JJ, Morsch M, Phillips WD, Verschuuren JJGM. Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Exp Neurol*. 2015;270:41-54.
46. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(6):1597.
47. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002828.
48. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):Cd005224.
49. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):Cd002277.
50. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Annals of Neurology*. 1984;15(6):602-5.
51. Fonseca V, Havard CWH. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. *Postgrad Med J*. 1990;66(772):102-5.
52. 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.
53. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: A safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*. 2001;56(1):94-6.
54. European Medicines Agency. Jayempi, Azathioprine: EPAR Product Information. Stand: 02.03.2022.
55. European Medicines Agency. Mycophenolate mofetil Teva, mycophenolate mofetil: EPAR- Product Information. Stand: 24.06.2022.
56. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-Term Corticosteroid Treatment of Myasthenia Gravis: Report of 116 Patients. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1984;15(3):291-8.
57. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris®. 2022.
58. Pourmand R. Myasthenia gravis. *Dis Mon*. 1997;43(2):65-109.
59. Woodruff G, O'Reilly C, Kraft SP. Functional Scoring of the Field of Binocular Single Vision in Patients with Diplopia. *Ophthalmology*. 1987;94(12):1554-61.
60. Jeong A, Min JH, Kang YK, Kim J, Choi M, Seok JM, et al. Factors associated with quality of life of people with Myasthenia Gravis. *PloS one*. 2018;13(11):e0206754-e.

61. Richards HS, Jenkinson E, Rumsey N, Harrad RA. The Psychosocial Impact of Ptosis as a Symptom of Myasthenia Gravis: A Qualitative Study. *Orbit*. 2014;33(4):263-9.
62. Cereda E, Beltramolli D, Pedrolli C, Costa A. Refractory myasthenia gravis, dysphagia and malnutrition: A case report to suggest disease-specific nutritional issues. *Nutrition*. 2008;25(10):1067-72.
63. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurologic Clinics*. 2018;36(2):253-60.
64. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, George CFP, Adams J, Wiebe S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2006;67(1):140-2.
65. Martínez de Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jericó I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve*. 2012;46(2):174-80.
66. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:44.
67. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):261-74.
68. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2013;86(2):255-60.
69. Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2018;58(1):99-105.
70. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(9):1402-6.
71. Howard JFJ, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2017;16(12):976-86.
72. Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. *Muscle & Nerve*. 2000;23(8):1287-9.
73. Robeson KR, Kumar A, Keung B, DiCapua DB, Grodinsky E, Patwa HS, et al. Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*. 2017;74(1):60-6.
74. Gladstone DE, Brannagan THr, Schwartzman RJ, Prestrud AA, Brodsky I. High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):789-91.
75. Nagane Y, Murai H, Imai T, Yamamoto D, Tsuda E, Minami N, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013278.
76. Schroeter M, Thayssen G, Kaiser J. Myasthenia Gravis – Exacerbation and Crisis. *Neurology International*. 2018;45(04):271-7.
77. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*. 2011;1(1):16-22.
78. O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *European Journal of Neurology*. 1998;5(2):137-42.
79. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of Extubation Failure in Patients With Myasthenic Crisis. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):213-5.
80. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-60.
81. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;261(1-2):127-33.

82. Koopman WJ, LeBlanc N, Fowler S, Nicolle MW, Hulley D. Hope, Coping, and Quality of Life in Adults with Myasthenia Gravis. *Canadian Journal of Neuroscience Nursing*. 2016;38(1):56-64.
83. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliendo P, Mazza S, Padua R, et al. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol Sci*. 2001;22(5):363-9.
84. Kulkantrakorn K, Jarungkiatkul W. Quality of Life of Myasthenia Gravis Patients. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(10):1167-71.
85. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2010;31(5):571-3.
86. Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2010;31(1):41-5.
87. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J Neurol*. 2010;257(1):98-102.
88. Liu F, Chen X, Guo L, Liu X. Evaluation of A Scale of Patient-Reported Outcomes for the Assessment of Myasthenia Gravis Patients in China. *Chin J Integr Med*. 2012;18(10):737-45.
89. Kulaksizoglu IB. Mood and Anxiety Disorders in Patients with Myasthenia Gravis. *CNS Drugs*. 2007;21(6):473-81.
90. Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol*. 1997;244(2):112-8.
91. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-90.
92. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(5):459-65.
93. Vincent A, Huda S, Cao M, Cetin H, Koneczny I, Rodriguez Cruz P, et al. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 2018;1413(1):143-53.
94. Howard FMJ, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical Correlations of Antibodies That Bind, Block, or Modulate Human Acetylcholine Receptors in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;505:526-38.
95. Lindstrom J. An Assay for Antibodies to Human Acetylcholine Receptor in Serum from Patients with Myasthenia Gravis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1977;7(1):36-43.
96. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin Exp Immunol*. 1982;49(2):257-65.
97. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody Profiles and Neurological Correlations of Thymoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(21):7270-5.
98. Blaes F. Diagnostik der Myasthenia gravis. *Aktuelle Neurologie*. 2018;45(04):249-52.
99. Cao M, Koneczny I, Vincent A. Myasthenia Gravis With Antibodies Against Muscle Specific Kinase: An Update on Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020;13:159.
100. Rousseff RT. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(8):1736.

101. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity*. 2014;52:139-45.
102. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
103. Patel P, Pobre T. Electrodiagnostic Evaluation Of Neuromuscular Junction Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
104. Schneider-Gold C, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104(7): A 420–6.
105. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *The Lancet*. 1934;223(5779):1200-1.
106. Walker M. The treatment of myasthenia gravis. The Medical Press. 1946;216:81-4.
107. Movaghar M, Slavin ML. Effect of Local Heat versus Ice on Blepharoptosis Resulting from Ocular Myasthenia. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2209-14.
108. Cogan DG. Myasthenia Gravis: A Review of the Disease and a Description of Lid Twitch as a Characteristic Sign. *Archives of Ophthalmology*. 1965;74(2):217-21.
109. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan Lid Twitch to Identify Myasthenia Gravis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2011;31(3).
110. Kennedy FS, Moersch FP. Myasthenia gravis: a clinical review of eighty-seven cases observed between 1915 and the early part of 1932. *Can Med Assoc J*. 1937;37(3):216-23.
111. Campbell H, Bramwell E. Myasthenia gravis *Brain*. 1900;23(2):277-336.
112. Mertens HG, Balzeret F, Leipert M. The Treatment of Severe Myasthenia Gravis with Immunosuppressive Agents. *Europ Neurol*. 1969;2(6):321-39.
113. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spitler LE. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *The New England Journal of Medicine*. 1977;297(21):1134-40.
114. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *The Lancet*. 1984;323(8381):848-9.
115. Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G, Lombardi M, Mantegaz R, Devathasan G, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *The Lancet*. 1984;324(8406):809-10.
116. Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A, Ward CD. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *The Lancet*. 1979;313(8114):464-8.
117. Pinching AJ, Peters DK, Newsom Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *The Lancet*. 1976;308(8000):1373-6.
118. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I, et al. Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):652-8.
119. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:305-14.
120. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(5):1115-9.
121. Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, Frisell T, Press R, Piehl F. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):974-81.

122. 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.
123. Kusner LL, Kaminski HJ, Soltys J. Effect of complement and its regulation on myasthenia gravis pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4(1):43-52.
124. Rother RP, Rollins SA, Mojciak CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1256-64.
125. 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):355.
126. Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2019;20(4):173-81.
127. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien-Detailansicht - Angemeldetes Leitlinienvorhaben: Myasthenia Gravis und Lambert-Eaton-Syndrom - Diagnostik und Therapie (Registernummer 030 - 087) 2021 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/030-087.html>].
128. Urban PP, Jacobi C, Jander S. Therapiestandards und individualisierte Therapie bei der Myasthenia gravis. *Aktuelle Neurologie*. 2018;45(04):253-62.
129. Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk. Fachinformation: Neostigmin-Rotexmedica. Stand: August 2012. 2012.
130. Takeda GmbH. Fachinformation: Ubretid® Tabletten 5,0 mg. Stand: Januar 2021. 2021.
131. Punga AR, Stålberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? *Muscle Nerve*. 2009;39(6):724-28.
132. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD006986.
133. Pope C, Karanth S, Liu J. Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2005;19(3):433-46.
134. Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular Myasthenia. *Neurologic Clinics*. 2018;36(2):241-51.
135. Schleisinger NS, Fairfax WA. Evaluation of Ocular Signs and Symptoms in Myasthenia Gravis. *AMA Archives of Ophthalmology*. 1959;62(6):985-90.
136. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation: Mestinon® 60. Stand: April 2013. 2015.
137. Newton R, Holden NS. Separating Transrepression and Transactivation: A Distressing Divorce for the Glucocorticoid Receptor? *Molecular Pharmacology*. 2007;72(4):799-809.
138. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1711-23.
139. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2019;31(6).
140. Keysser G. Sicherheitsaspekte der Therapie mit Glukokortikoiden bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2021;80(4):295-304.
141. Hexal AG. Fachinformation: Prednison HEXAL®. Stand: August 2017. 2017.
142. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation: Prednisolon JENAPHARM®. Stand: Juni 2016. 2016.

143. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation: Methylprednisolon. Stand: Mai 2017. 2017.
144. Dalakas MC. Progress in the therapy of myasthenia gravis: getting closer to effective targeted immunotherapies. *Current Opinion in Neurology*. 2020;33(5).
145. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(2):113-24.
146. Guptill JT, Soni M, Meriggioli MN. Current Treatment, Emerging Translational Therapies, and New Therapeutic Targets for Autoimmune Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):118-31.
147. Stadapharm GmbH. Fachinformation: Azathioprin STADA® 75 mg/- 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.
148. Bromberg MB, Wald JJ, Forsheo DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *Journal of Neurological Sciences*. 1997;150(1):59-62.
149. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1993;56(11):1157-63.
150. Elion GB. The Pharmacology of Azathioprine. *Annals New York Academy of Sciences*. 1993;685:400-7.
151. Bunea MC, Diculescu VC, Enculescu M, Iovu H, Enache TA. Redox Mechanism of Azathioprine and Its Interaction with DNA. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6805.
152. Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, Besinger U, Toyka KV. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 1988;38(2):258-61.
153. Kissel JT, Levy RJ, Mendell JR, Griggs RC. Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology*. 1986;36(1):35-9.
154. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):311-37.
155. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 1988;235(8):449-53.
156. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, Aktualisierung. 2017.
157. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2022.
158. Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology*. 1998;51(3):912-3.
159. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate Mofetil in the Therapy of Severe Myasthenia gravis. *European Neurology*. 2001;46(2):79-82.
160. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001;185(2):119-22.
161. Cifaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open-label pilot study. *Neurology*. 2001;56(1):97-9.

162. Caponnetto C, Rossi E, Primavera A. Mycophenolate Mofetil: A New Immunosuppressive Approach - Successful Treatment in a Case of Myasthenia gravis Associated with Incomplete Lupus erythematosus Syndrome and Hepatitis C Virus Infection. *European Neurology*. 2001;46(1):53-4.
163. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47(2):85-118.
164. Hobson-Webb LD, Hehir MK, Crum B, Visser A, Sanders DB, Burns TM. Can mycophenolate mofetil be tapered safely in myasthenia gravis? A retrospective, multicenter analysis. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):211-5.
165. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer Immunosuppressive Drugs: A Review. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(6):1366-80.
166. Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil. *Clinical Pharmacokinetics*. 1998;34(6):429-55.
167. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *The New England Journal of Medicine*. 1987;316(12):719-24.
168. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329(1):539-51.
169. Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *Journal of Neurology*. 1997;244(9):542-7.
170. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology*. 2000;55(3):448-50.
171. TEVA GmbH. Fachinformation: Ciclosporin Pro. Stand: April 2018. 2018.
172. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(3):145-54.
173. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2011;11:97.
174. Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S95-101.
175. Hexal AG. Fachinformation: MTX HEXAL® Tabletten. Stand: Mai 2018. 2018.
176. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47(2):119-25.
177. Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(2 Suppl):25s-32s.
178. Nagaishi A, Yukitake M, Kuroda Y. Long-term Treatment of Steroid-dependent Myasthenia Gravis Patients with Low-dose Tacrolimus. *Intern Med*. 2008;47(8):731-6.
179. Wang L, Xi J, Zhang S, Wu H, Zhou L, Lu J, et al. Effectiveness and safety of tacrolimus therapy for myasthenia gravis: A single arm meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;63:160-7.
180. Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab. *Anti-Cancer Drugs*. 2002;13 Suppl 2:S3-10.
181. Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, et al. Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.

182. Nowak RJ, DiCapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2011;4(5):259-66.
183. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Annals of Gastroenterology*. 2018;31(4):480-90.
184. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24 Suppl 2:S71-s82.
185. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*. 2021.
186. de Jonge ME, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44(11):1135-64.
187. Nagappa M, Netravathi M, Taly AB, Sinha S, Bindu PS, Mahadevan A. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(11):1909-14.
188. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien FL, et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology*. 2021;96(4):e610-e8.
189. Wedekind S. Refraktäre generalisierte Myasthenia gravis: Ein Fall für die Komplementinhibition mit Eculizumab. *NeuroTransmitter*. 2022;33(1-2):63-.
190. Patriquin CJ, Kuo KHM. Eculizumab and Beyond: The Past, Present, and Future of Complement Therapeutics. *Transfusion Medicine Reviews*. 2019;33(4):256-65.
191. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report - Modeling and Simulation Report of Eculizumab in Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis Protocols C08-001 and ECU-MG-301. 2016.
192. Alexion Pharmaceuticals Inc. Population PK and PK/PD Analyses to Support Dosing of Ravulizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis (ALXN1210-MG-306). Final Report . Alexion Report #PMX-0004.00. 2021.
193. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FAI, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;3(3):Cd012862.
194. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015;125(21):3253-62.
195. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(11):2261-77.
196. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9.
197. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-83.

198. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(7):2559-65.
199. Gatault P, Brachet G, Ternant D, Degenne D, Récipon G, Barbet C, et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs*. 2015;7(6):1205-11.
200. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*. 2014.
201. Royal College of Nursing. Standards for Infusion Therapy. 2016;4. Edition.
202. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(9):Cd010367.
203. Qureshi AI, Suri MF. Plasma Exchange for Treatment of Myasthenia Gravis: Pathophysiologic Basis and Clinical experience. *Therapeutic Apheresis*. 2000;4(4):280-6.
204. Guptill JT, Juel VC, Massey JM, Anderson AC, Chopra M, Yi JS, et al. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulins in Myasthenia Gravis. *Autoimmunity*. 2016;49(7):472-9.
205. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
206. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med*. 1986;146(7):1365-8.
207. Evoli A, Palmisani MT, Bartoccioni E, Padua L, Tonali P. High-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ital J Neurol Sci*. 1993;14(3):233-7.
208. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195909.
209. Kaiser K, Yount S, Webster K, Peipert JD, Cella D, Shaunfield S. Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. Northwestern University Center for Outcomes Research and Education (NUCORE). 2019.
210. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLOS ONE*. 2020;15(9):e0237497.
211. Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The Impact of Reducing Dose Frequency on Health Outcomes. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(8):2307-35; discussion 6.
212. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010;10(1):46.
213. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazeminia M, Fatahian R, Mohammadi P, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19(1):516.
214. Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek ALM, van Engelen BGM. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2015;2(1):73-85.
215. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of Medicine and Life*. 2021;14(1):7-16.

216. Fang W, Li Y, Mo R, Wang J, Qiu L, Ou C, et al. Hospital and healthcare insurance system record-based epidemiological study of myasthenia gravis in southern and northern China. *Neurological Sciences*. 2020;41(5):1211-23.
217. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;305(1-2):97-102.
218. Lai CH, Tseng HF. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2010;35(1):66-71.
219. Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. *European Journal of Neurology*. 2012;19(11):1413-20.
220. Park SY, Lee JY, Lim NG, Hong YH. Incidence and Prevalence of Myasthenia Gravis in Korea: A Population-Based Study Using the National Health Insurance Claims Database. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):340-4.
221. Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(4):338-43.
222. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(1):41-6.
223. Lee HS, Lee HS, Shin HY, Choi YC, Kim SM. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei Med J*. 2016;57(2):419-25.
224. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2009;73(2):150-1.
225. Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, Faiz KW, Heldal AT, Maniaol AH, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017;21(2):312-7.
226. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123 (Pt 4):665-76.
227. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand*. 2014(198):26-31.
228. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. *Brain and Behavior*. 2020;10(11):e01819.
229. Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/13. Berlin. 2015.
230. Sieb JP. Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk. 2017.
231. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB), Gesundheitsforen. Analyse der Häufigkeit der Patientengruppe mit Myasthenia gravis (MG). 2022.
232. Destatis. Gesundheit: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2018. 2020.
233. Destatis. Gesundheit: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2019. 2021.
234. Destatis. Gesundheit: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2020. 2022.
235. Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers (MyaReg) - Version 1.2 (23.05.2022). 2022.

236. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2011;76(17):1526-8.
237. Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, Romi F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):815-9.
238. Destatis. Bevölkerung Deutschland, Stichtag 31.12.2021. 2022.
239. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung der Gesamtzahlen der Patienten für das Anwendungsgebiet von Ravulizumab und die Teilpopulationen a und b, EXCEL. 2022.
240. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle & Nerve*. 2016;54(3):413-21.
241. Sanders DB, Raja SM, Gupitill JT, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM. The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics. *Muscle & Nerve*. 2021;63(2):209-16.
242. Limongelli G, Iucolano S, Monda E, Elefante P, De Stasio C, Lubrano I, et al. Diagnostic issues faced by a rare disease healthcare network during Covid-19 outbreak: data from the Campania Rare Disease Registry. *Journal of Public Health*. 2021.
243. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Dezember 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 3. Januar 2022. 2022.
244. Orphanet (Version 5.52.0). Myasthenia gravis. Stand: 30.05.2022. 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z.B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z.B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z.B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z.B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes)	Bezeichnung der Population bzw.	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungsdauer je Behandlung
---	---------------------------------	------------------	---------------------------------	--------------------------------

Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patientengruppe		pro Jahr (ggf. Spanne)	in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Teilpopulation a ^a sowie Teilpopulation b ^b	Alle 8 Wochen ^c	6,5 ^d	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e				
Pyridostigmin	Teilpopulation a ^e	Täglich	365	1
Prednison		Täglich	365	1
Prednisolon		Täglich	365	1
Methylprednisolon		Täglich	365	1
Azathioprin		Täglich	365	1
Mycophenolat Mofetil		Täglich	365	1
Ciclosporin		Täglich	365	1
Methotrexat		Wöchentlich	52,14	1
Tacrolimus		Täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b				
Eculizumab	Teilpopulation b	Alle 2 Wochen ^c	26,1 ^d	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen.

b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG.

c: Die Behandlung sowohl mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab ist laut der jeweiligen Fachinformation als lebenslange Therapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1, 2). Ein Absetzen von Eculizumab sollte nur erwogen werden, wenn sich nach den ersten zwölf Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigt.

d: Die Anzahl an Behandlungen wird in Anlehnung an die G-BA Beschlüsse sowie die Tragenden Gründe für die Indikationserweiterungen für aHUS aus dem Jahr 2021 sowie für pädiatrische Patienten mit PNH aus dem Jahr 2022 errechnet (3-6).

e: Im Rahmen eines Beratungsgespräches (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Teilpopulation a eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren wurden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt.

AChR: Acetylcholinrezeptor; gMG: generalisierte Myasthenia gravis.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit gMG (1).

Die gMG ist eine chronische Erkrankung. Daher wird laut Fachinformation eine lebenslange Therapie mit Ravulizumab empfohlen, sofern das Absetzen von Ravulizumab nicht klinisch angezeigt ist (1).

Das empfohlene Dosierungsschema von Ravulizumab bei gMG-Patienten besteht unabhängig von Art und Umfang der Vorbehandlung der Patienten aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Dabei basieren die zu verabreichenden Dosen auf dem aktuellen Körpergewicht der Patienten. In Anlehnung an die G-BA Beschlüsse sowie die Tragenden Gründe aus dem Jahr 2020 für erwachsene Patienten mit PNH, die Indikationserweiterung aus dem Jahr 2021 für pädiatrische und erwachsene Patienten mit aHUS wie auch für die Indikationserweiterung aus dem Jahr 2022 für pädiatrische Patienten mit PNH wird hier auf die Darstellung der Initialdosis verzichtet, da es sich auch bei gMG um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt (3-6, 8, 9). Bei der Herleitung der Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr werden methodisch ebenfalls der G-BA Beschluss sowie die Tragenden Gründe der Indikationserweiterungen für Ravulizumab aus den Jahren 2021 und 2022 herangezogen (3-6).

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom geplanten Infusionstag abweichen (ausgenommen ist die erste Erhaltungsdosis von Ravulizumab), aber die jeweils nachfolgende Dosis sollte nach dem ursprünglichen Behandlungsplan erfolgen (1). Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden, sollte die Initialdosis zwei Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden. Anschließend wird alle acht Wochen bzw. alle 56 Tage eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend zwei Wochen nach Verabreichung der Initialdosis (1, 2).

Die Verabreichungsdauer der Infusion von Ravulizumab beträgt körpertgewichtsabhängig für die Initialdosis mindestens 25 bis 45 Minuten und für jede Erhaltungsdosis mindestens 30 bis 55 Minuten. Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Aufgrund der ambulanten Infusion wird pro Behandlung generell eine Dauer von einem Tag angenommen (1). Das Ravulizumab-Konzentrat mit 300 mg/ 3 mL sowie das Konzentrat mit 1.100 mg/ 11 mL müssen bei der Herstellung der Infusionslösung jeweils auf eine Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden. Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von acht Wochen bzw. 56 Tagen verabreicht werden, beginnend zwei Wochen nach einmaliger Verabreichung der Initialdosis (1). Wie in den G-BA Beschlüssen und den Tragenden Gründen zu der Indikationserweiterungen für Ravulizumab für pädiatrische und erwachsene Patienten mit aHUS wie auch für pädiatrische Patienten mit PNH dargestellt, werden den Patienten dementsprechend 6,5 Erhaltungsdosen pro Jahr appliziert (3-6).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen eines Beratungsgespräches (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (im weiteren Verlauf Teilpopulation a genannt), eine Therapie nach ärztlicher

Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren nannte der G-BA Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus, welche im Folgenden dargestellt werden.

Pyridostigmin

Pyridostigmin (z.B. Mestinon® 60) ist ein Cholinesterase-Inhibitor und wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei Myasthenia gravis angewendet (10). Laut S2k-Leitlinie wird Pyridostigmin zur oralen Langzeittherapie verwendet (11).

Unabhängig von Art und Umfang der Vorbehandlung der Patienten sollen zwei- bis viermal täglich ein bis drei überzogene Tabletten Pyridostigmin mit einer Gesamtdosis von 120 bis 720 mg p.o. pro Tag eingenommen werden (10). Die Dosierung ist dabei in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung individuell anzupassen. Aufgrund der Langzeittherapie wird von einer täglichen Gabe über das ganze Jahr und damit von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Pyridostigmin retard

Pyridostigmin retard (z.B. Mestinon® retard) ist ein Cholinesterase-Inhibitor und wird bei Erwachsenen bei Myasthenia gravis angewendet (12). Laut S2k-Leitlinie wird Pyridostigmin zur oralen Langzeittherapie verwendet (11).

Im Gegensatz zu normal freisetzendem Pyridostigmin wirkt Pyridostigmin retard länger. Unabhängig von Art und Umfang der Vorbehandlung der Patienten sollen daher zweimal täglich jeweils ein bis drei Retardtabletten Pyridostigmin retard mit einer Gesamtdosis von 360 bis 1080 mg p.o. pro Tag eingenommen werden (12). Die Dosierung ist dabei in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung individuell anzupassen. Aufgrund der Langzeittherapie wird von einer täglichen Gabe über das ganze Jahr und damit von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Glukokortikoide

Prednison

Prednison (z.B. Prednison GALEN®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen mit Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen (13). Hierzu gehört laut Fachinformation unter anderem im Bereich der Neurologie Myasthenia gravis (mit dem Vermerk auf Azathioprin als Mittel der 1.Wahl).

Die Höhe der oralen Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, welche für die folgenden Berechnungen in Anlehnung an das Vorgehen zu Ravulizumab (siehe oben) nicht berücksichtigt werden (13). Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden (13). Speziell bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich, welche für die folgenden

Berechnungen Berücksichtigung findet. In der Fachinformation wird für neurologische Erkrankungen ein Dosierungsschema mit täglich 80 mg bis 100 mg (250 mg) p.o. bzw. 1 mg/kg Körpergewicht (KG) bis 3 mg/kg KG p.o. empfohlen, welches nach Eintritt der klinisch erwünschten Wirkung sukzessive reduziert werden soll (13). In der deutschen S2k-Leitlinie wird eine tägliche Dosierung von 0,5 mg/kg KG bis 1,5 mg/kg KG empfohlen, die für die folgenden Berechnungen herangezogen wird (11). Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ wird somit von einer Dosierung unter Langzeittherapie von 38,5 mg bis 115,5 mg ausgegangen (14). Die Tabletten sollen laut Fachinformation zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden (13). Aufgrund der Langzeittherapie wird von einer täglichen Gabe über das ganze Jahr und damit von 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Prednisolon

Prednisolon (z.B. Prednisolon AL) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen mit Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen (15). Hierzu gehört laut Fachinformation unter anderem im Bereich der Neurologie Myasthenia gravis (mit dem Vermerk auf Azathioprin als Mittel der 1.Wahl).

Die orale Anwendung und Dosierung erfolgen analog zu Prednison (siehe oben), sodass auch für Prednisolon von einer Langzeittherapie mit 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen wird. Dabei wird ebenfalls von einer täglichen Dosierung von täglich 0,5 mg bis 1,5 mg/kg KG p.o. bzw. 38,5 mg bis 115,5 mg p.o. ausgegangen.

Methylprednisolon

Methylprednisolon (z.B. Metypred®) ist angezeigt zur Behandlung von Kindern ohne Altersbeschränkung, Jugendlichen und Erwachsenen mit Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen (16). Methylprednisolon ist nicht spezifisch zugelassen zur Behandlung von Myasthenia gravis.

Die S2k-Leitlinie empfiehlt im Off-Label-Use die intravenöse Anwendung von Methylprednisolon insbesondere zur Behandlung schwerer Exazerbationen (11). Exazerbationen sind nicht im hier betrachteten Anwendungsgebiet von Ravulizumab eingeschlossen und daher wird diese Anwendung für die folgenden Betrachtungen nicht berücksichtigt. Für die der Interventionstherapie angeschlossene orale Erhaltungstherapie wird Methylprednisolon analog zu Prednison bzw. Prednisolon angewandt (siehe oben), sodass auch für Methylprednisolon von einer Langzeittherapie mit 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen wird. Dabei wird ebenfalls von einer täglichen Dosierung von 0,5 mg bis 1,5 mg/kg KG p.o. bzw. 38,5 mg bis 115,5 mg p.o. ausgegangen.

Azathioprin

Azathioprin (z.B. Azathioprin STADA®) ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (17). Laut Fachinformation tritt ein Behandlungserfolg frühestens 2 bis

6 Monate nach Behandlungsbeginn auf (17). Je nach Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikoiden gegeben werden. Die Dosis an Glukokortikoiden kann schrittweise über Monate verringert werden.

Die empfohlene Dosis für die Behandlung der Myasthenia gravis liegt laut Fachinformation bei 2 mg/kg KG p.o. bis 3 mg/kg KG p.o. pro Tag (17). Laut S2k-Leitlinie beträgt die initiale Tagesdosierung 2 mg/kg KG bis 3 mg/kg KG und als Erhaltungsdosis in der Langzeittherapie bei stabilem Verlauf (klinisch und auf den Antikörpertiter bezogen) etwa 1,5 mg/kg KG bis 2 mg/kg KG (11). Somit wird für die folgenden Berechnungen eine Spanne von 1,5 mg/kg KG bis 2 mg/kg KG verwendet.

Die Behandlung mit Azathioprin sollte entsprechend der Fachinformation über wenigstens 2 bis 3 Jahre erfolgen (17). Aufgrund der Langzeittherapie wird von einer täglichen Gabe über das ganze Jahr und damit von 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Mycophenolat Mofetil

Die Zulassung von Mycophenolat Mofetil (z.B. CellCept®) umfasst die Anwendung in Kombination mit Ciclosporin und Glukokortikoiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation (18). Mycophenolat Mofetil ist nicht zugelassen zur Behandlung von Myasthenia gravis.

Die orale Anwendung von Mycophenolat Mofetil hat sich im Off-Label-Use von Myasthenia gravis jedoch etabliert und wird entsprechend der S2k-Leitlinie als zweite Wahl nach vorheriger Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Azathioprin in der Basistherapie empfohlen (11). In der Leitlinie wird eine Dosierung von 500 mg bis 3.000 mg pro Tag angegeben. Laut Fachinformation soll die Tagesdosis auf zwei tägliche Dosen p.o. aufgeteilt werden (18).

Auch in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) wird die Langzeittherapie von Mycophenolat Mofetil bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit angegeben (19): Mycophenolat Mofetil ist verordnungsfähig für Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis und der klinischen Notwendigkeit zu einer lang anhaltenden Immunsuppression, bei denen sich Azathioprin als unverträglich erwiesen hat oder bei denen sich Azathioprin bei einer ausreichend dosierten Therapie als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat (Therapieresistenz) oder eine Absenkung der begleitenden Kortikoid-Dosis unter die Cushingschwelle nicht erreichbar war. Auch dabei wird eine Tagesdosis von 500 mg bis 3.000 mg angegeben mit dem Hinweis auf fallindividuelle Dosisanpassung. Im Krankheitsverlauf muss regelmäßig klinisch überprüft werden, inwieweit die Notwendigkeit zu einer Immunsuppression fortbesteht bzw. die angewandte Dosierung weiterhin erforderlich ist oder reduziert werden kann.

Die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil sollte entsprechend der S2k-Leitlinie sowie der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL zum Off-Label-Use als Langzeittherapie erfolgen, sodass von einer täglichen Gabe von 500 mg bis 3.000 mg mit 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen wird (11, 19).

Ciclosporin

Die Zulassung von Ciclosporin (z.B. Ciclosporin Pro) umfasst unter anderem die Anwendung zur Prophylaxe einer Abstoßung allogener Transplantate nach Organtransplantation sowie zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach allogener Knochenmark- und Stammzelltransplantation (20). Ciclosporin ist nicht zugelassen zur Behandlung von Myasthenia gravis.

In der S2k-Leitlinie wird Ciclosporin im Off-Label-Use zur oralen Behandlung der Myasthenia gravis als zweite Wahl nach vorheriger Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Azathioprin in der Basistherapie empfohlen (11). Dabei werden eine Initialdosis von 3 mg/kg KG bis 4 mg/kg KG und eine anschließende Erhaltungsdosis zur Langzeittherapie von 2 mg/kg KG bis 2,5 mg/kg KG, welche für die folgenden Berechnungen verwendet wird, angegeben (11). Es wird dabei auf die mangelnde Evidenz für diese Dosisempfehlung hingewiesen, die unter der in einer kontrollierten Studie verwendeten Tagesdosis liegt. Die Tagesdosen von Ciclosporin sollen in zwei getrennten Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt eingenommen werden (11, 20). Es wird empfohlen, dass Ciclosporin gemäß einem festen Dosierschema mit Bezug auf die Tageszeit und die Mahlzeiten verabreicht wird.

Für etablierte Anwendungsgebiete wird laut Fachinformation empfohlen, für die Erhaltungstherapie die niedrigste wirksame und gut verträgliche Dosis auf individueller Basis zu bestimmen (20). Bei Behandlung mit Ciclosporin wird von einer Langzeittherapie ausgegangen, sodass von einer täglichen Gabe über das ganze Jahr und damit von 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen wird.

Methotrexat

Methotrexat (z.B. MTX Hexal®) wird angewendet zur Behandlung von malignen Trophoblasttumoren und von akuten lymphatischen Leukämien (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissionserhaltenden Therapie (21). Methotrexat ist nicht zugelassen zur Behandlung von Myasthenia gravis.

In der S2k-Leitlinie wird der Off-Label-Use von Methotrexat zur Behandlung von Myasthenia gravis als Reserve in der zweiten Wahl nach vorheriger Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Azathioprin in der Basistherapie empfohlen (11). Dabei wird eine Dosierung von 7,5 mg bis 15 mg p.o. einmal wöchentlich angegeben. Die Möglichkeit für eine kurzzeitige Erhöhung der Dosierung von bis zu 25 mg ist nicht für die Langzeittherapie geeignet und wird daher nicht für die folgenden Berechnungen herangezogen. Bei der Langzeittherapie mit Methotrexat wird von einer wöchentlichen Gabe über das ganze Jahr und damit von 52,14 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Tacrolimus

Tacrolimus (z.B. Prograf™) wird angewendet zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern und zur Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist (22). Tacrolimus ist nicht zugelassen zur Behandlung von Myasthenia gravis.

In der S2k-Leitlinie wird der Off-Label-Use von Tacrolimus zur oralen Behandlung von Myasthenia gravis als Reserve in der zweiten Wahl nach vorheriger Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Azathioprin in der Basistherapie empfohlen (11). Die in der Leitlinie empfohlene Tagesdosierung liegt bei 0,1 mg/kg KG bis 0,2 mg/kg KG, aufzuteilen in zwei Einzeldosen. Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ wird somit von einer täglichen Dosierung von 7,7 mg bis 15,4 mg ausgegangen (14). Bei Behandlung mit Tacrolimus wird von einer Langzeittherapie ausgegangen, sodass von einer täglichen Gabe (365 Behandlungstagen pro Jahr) ausgegangen wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b: Eculizumab

Im Rahmen des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-458) vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (im weiteren Verlauf Teilpopulation b genannt) den Komplementinhibitor Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (7).

Eculizumab (Soliris®) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit refraktärer gMG (2). Die Therapie mit Eculizumab ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, es zeigt sich nach den ersten zwölf Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen oder ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert. Die Therapie mit Eculizumab erfolgt mittels intravenöser Infusion, die über eine Dauer von 25 bis 45 Minuten verabreicht wird (2). Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Somit kann für Eculizumab wie für die Applikation von Ravulizumab generell pro Behandlung eine Dauer von einem Tag angenommen werden. Eculizumab muss bei der Herstellung der Infusionslösung auf eine Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden.

Die Angaben im vorliegenden Dossier beruhen auf den Angaben in der Fachinformation sowie im G-BA Beschluss und Tragenden Gründen für Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS aus dem Jahr 2021 sowie PNH (pädiatrische Patienten) aus dem Jahr 2022 (1, 3-6). Das Dosierungsschema zur Behandlung von refraktärer gMG bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten besteht zunächst aus einer vierwöchigen Initialisierungsphase mit wöchentlichen Eculizumab-Behandlungen. In der Erhaltungsphase werden die Patienten alle 14 ± 2 Tage mit Eculizumab behandelt. Daraus ergeben sich 26,1 Behandlungen mit Erhaltungsdosen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Teilpopulation a ^a sowie Teilpopulation b ^b	Alle 8 Wochen ^c	6,5 ^d
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e			
Pyridostigmin	Teilpopulation a ^e	Täglich	365
Prednison		Täglich	365
Prednisolon		Täglich	365
Methylprednisolon		Täglich	365
Azathioprin		Täglich	365
Mycophenolat Mofetil		Täglich	365
Ciclosporin		Täglich	365
Methotrexat		Wöchentlich	52,14
Tacrolimus		Täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b			
Eculizumab	Teilpopulation b	2 Wochen ^c	26,1 ^d
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen.			
b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG.			
c: Die Behandlung sowohl mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab ist laut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation als lebenslange Therapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1,			

2). Ein Absetzen von Eculizumab sollte nur erwogen werden, wenn sich nach den ersten zwölf Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigt.

d: Die Anzahl an Behandlungen wird in Anlehnung an die G-BA Beschlüsse sowie die Tragenden Gründe für die Indikationserweiterungen für aHUS aus dem Jahr 2021 sowie für pädiatrische Patienten mit PNH aus dem Jahr 2022 errechnet (3-6).

e: Im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Teilpopulation a eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren wurden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt.

AChR: Acetylcholinrezeptor; gMG: generalisierte Myasthenia gravis.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z.B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^c	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{d, e}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Teilpopulation a ^a sowie Teilpopulation b ^b Körpergewicht: ≥ 40 kg bis < 60 kg	6,5	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.000 mg (≙ 10 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)	6,5 Erhaltungsdosen: 19.500 mg (≙ 65 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^c	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{d, e}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Teilpopulation a ^a sowie Teilpopulation b ^b Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg	6,5	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.300 mg (≙ 3 Durchstechflaschen à 1.100 mg Wirkstärke)	6,5 Erhaltungsdosen: 21.450 mg (≙ 19,5 Durchstechflaschen à 1.100 mg Wirkstärke)
	Teilpopulation a ^a sowie Teilpopulation b ^b Körpergewicht: ≥ 100 kg	6,5	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.600 mg (≙ 3 Durchstechflaschen à 1.100 mg + 1 Durchstechflasche 300 mg Wirkstärke)	6,5 Erhaltungsdosen: 23.400 mg (≙ 19,5 Durchstechflaschen à 1.100 mg + 6,5 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^f				
Pyridostigmin (unretardiert)	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich): 120 mg – 720 mg (≙ 2 – 12 Tabletten à 60 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 43.800 mg – 262.800 mg (≙ 730 – 4.380 Tabletten à 60 mg Wirkstärke)
Pyridostigmin (retardiert)	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich): 360 mg – 1080 mg (≙ 2 – 6 Tabletten à 180 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 13.1400 mg – 394.200 mg (≙ 730 – 2.190 Tabletten à 180 mg Wirkstärke)
Prednison	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich): 0,5 mg/kg KG – 1,5 mg/kg KG (38,5 mg – 115,5 mg ≙ 2– 5,75 Tabletten à 20 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 14.600 mg – 41.975 mg (≙ 730 – 2.098,75 Tabletten à 20 mg Wirkstärke)
Prednisolon	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich): 0,5 mg/kg KG – 1,5 mg/kg KG (38,5 mg – 115,5 mg ≙ 2– 5,75 Tabletten à 20 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 14.600 mg – 41.975 mg (≙ 730 – 2.098,75 Tabletten à 20 mg Wirkstärke)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^c	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{d, e}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Methylprednisolon	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich) ^g : 0,4 mg/kg KG – 1,2 mg/kg KG (30,8 mg – 92,4 mg ≅ 2 – 5,75 Tabletten à 16 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 11.680 mg – 33.580 mg (≅ 730 – 2.098,75 Tabletten à 16 mg Wirkstärke)
Azathioprin	Teilpopulation a ^f	365	Dosierung (täglich): 1,5 mg/kg KG – 2 mg/kg KG (115,5 mg – 154 mg ≅ 1,5 – 2 Filmtabletten à 75 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 41.062,5 mg – 56.210 mg (115,5 mg – 154 mg ≅ 547,5 – 730 Filmtabletten à 75 mg Wirkstärke)
Mycophenolat Mofetil	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich): 500 mg – 3.000 mg aufgeteilt auf zwei Dosierungen pro Tag (≅ 2 Filmtabletten à 250 mg – 6 Filmtabletten à 500 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 182.500 mg – 1.095.000 mg (≅ 730 Filmtabletten à 250 mg – 2.190 Filmtabletten à 500 mg Wirkstärke)
Ciclosporin	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich): 2 mg/kg KG – 2,5 mg/kg KG (morgens und abends je 77 mg – 96,25 mg ≅ je 1 Weichkapsel à 25 mg + 1 Weichkapsel à 50 mg – 1 Weichkapsel à 100 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 54.750 mg – 73.000 mg (≅ täglich 730 Weichkapseln à 25 mg + 730 Weichkapseln à 50 mg – 730 Weichkapseln à 100 mg Wirkstärke)
Methotrexat	Teilpopulation a ^f	52,14	Erhaltungsdosis (wöchentlich): 7,5 mg – 15 mg (≅ 1 Tablette mit 7,5 mg – 1 Tablette mit 15 mg Wirkstärke)	52,14 Erhaltungsdosen: 391,05 mg – 782,1 mg (≅ 52,14 Tabletten à 7,5 mg – 52,14 Tabletten à 15 mg Wirkstärke)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^c	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{d, e}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tacrolimus	Teilpopulation a ^f	365	Erhaltungsdosis (täglich): 0,1 mg/kg KG – 0,2 mg/kg KG aufgeteilt auf zwei Dosierungen pro Tag (morgens: 3,7 mg – 7,4 mg $\triangleq$ 4 – 7 Hartkapseln à 1 mg abends: 4 mg – 8 mg $\triangleq$ 4 – 8 Hartkapseln à 1 mg Wirkstärke)	365 Erhaltungsdosen: 2.920 mg – 5.475 mg ($\triangleq$ morgens: 1.460 – 2.555 Hartkapseln à 1 mg abends: 1.460 – 2.920 Hartkapseln à 1 mg Wirkstärke)
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b				
Ecilizumab	Teilpopulation b Körpergewicht: ≥ 40 kg	26,1	Erhaltungsdosis (alle 2 Wochen): 900 mg ($\triangleq$ 3 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)	26,1 Erhaltungsdosen: 23.490 mg ($\triangleq$ 78,3 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)
a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen. b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG. c: Die Anzahl an Behandlungen für Ravulizumab und Ecilizumab wird in Anlehnung an die G-BA Beschlüsse sowie die Tragenden Gründe für die Indikationserweiterungen für aHUS aus dem Jahr 2021 sowie für pädiatrische Patienten mit PNH aus dem Jahr 2022 errechnet (3-6). d: Für das Körpergewicht wird ein durchschnittliches Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen (14). e: Die Wirkstärken wurden so gewählt, dass die wirtschaftlichste Option Anwendung fand. f: Im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Teilpopulation a eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren wurden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt. g: Die Dosierung für Methylprednisolon wurde anhand der Äquivalenzdosis für Glukokortikoide angepasst, nach der 5 mg Prednison bzw. Prednisolon ungefähr 4 mg Methylprednisolon entsprechen (23, 24). AChR: Acetylcholinrezeptor; gMG: generalisierte Myasthenia gravis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z.B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab basiert auf der aktuellen Fachinformation (1). Die Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Teilpopulation a werden den entsprechenden Gebrauchs- und Fachinformationen der für die Behandlung von gMG zugelassenen Medikamente Pyridostigmin (unretardiert bzw. retardiert) (10, 12), Prednison (13), Prednisolon (15) und Azathioprin (17) entnommen. Darüber hinaus werden die Angaben zum Behandlungsmodus der zVT für die Teilpopulation a der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis entnommen (11), insbesondere für die nur im Off-Label-Use genutzten Medikamente Methylprednisolon (16), Mycophenolat Mofetil (18), Ciclosporin (20), Methotrexat (21) und Tacrolimus (22). Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient für die zVT der Teilpopulation b Eculizumab basiert auf der aktuellen Produktinformation (2). Das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Person liegt bei 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ (14), welches für die exemplarischen Berechnungen des Verbrauchs der Medikamente zugrunde gelegt wurde.

Da jede Behandlung mit den zu infundierenden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Wenn eine Tagesdosis der oral verabreichten Cholinesterase-Inhibitoren oder Immunsuppressiva auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden soll, wurden diese, wenn möglich, zu einer Behandlung zusammengefasst, sodass die Anzahl an Behandlungstage der Anzahl an Behandlungen pro Jahr entspricht. Das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Person liegt bei 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ (14). Aus diesem Grund wird zunächst für die Berechnung des exemplarischen Verbrauchs von Ravulizumab ein Patient mit einem Körpergewicht von 77 kg zugrunde gelegt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab

Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt gemäß der Fachinformation körperlsgewichtsabhängig (siehe Tabelle 3-15) (1). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Ravulizumab in Abhängigkeit der Dosierung für alle Körpergewichtsklassen ab einem Körpergewicht von mindestens 40 kg dargestellt.

Tabelle 3-15: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1)

Körpergewicht	Initialdosis ^a	Erhaltungsdosis ^b	Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	alle 8 Wochen
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	alle 8 Wochen
a: Die Initialdosis wird einmal verabreicht.			
b: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis verabreicht, beginnend in Woche 3.			

Mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ befindet sich ein Patient bezüglich einer Therapie mit Ravulizumab in der Körpergewichtsklasse zwischen ≥ 60 kg und < 100 kg (14). In dieser Körpergewichtsklasse wird Ravulizumab, wie zuvor beschrieben, zu Behandlungsbeginn als Initialdosis und zwei Wochen darauffolgend, beginnend in Woche 3, alle acht Wochen bzw. alle 56 Tage kontinuierlich als Erhaltungsdosis verabreicht. Da es sich bei gMG auch um eine chronische Erkrankung handelt, welche einer lebenslangen Behandlung bedarf, wird in Anlehnung an den G-BA Beschluss sowie die Tragenden Gründe aus dem Jahr 2022 für die Indikationserweiterung für pädiatrische Patienten mit PNH nur die Erhaltungstherapie für diese und folgende Berechnungen betrachtet (5, 6). Unter alleiniger Berücksichtigung der Erhaltungsphase erhält ein Patient somit durchschnittlich 6,5 Erhaltungsdosen à 3.300 mg und damit insgesamt 21.450 mg pro Jahr.

Der Jahresverbrauch für die weiteren Körpergewichtsklassen ≥ 40 kg bis < 60 kg und ≥ 100 kg berechnet sich entsprechend der Angaben in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-14 auf die gleiche Art und Weise.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Pyridostigmin

Die Dosierung von Pyridostigmin erfolgt entsprechend der Fachinformation (10). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Pyridostigmin dargestellt. Patienten sollen zwei- bis viermal täglich ein bis drei überzogene Tabletten Pyridostigmin à 60 mg mit einer Gesamtdosis von 120 bis 720 mg pro Tag einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergeben sich so pro Patient 43.800 mg bis 262.800 mg Pyridostigmin pro Jahr.

Pyridostigmin retard

Die Dosierung von Pyridostigmin retard erfolgt gemäß der Fachinformation (12). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Pyridostigmin retard dargestellt. Patienten sollen zweimal täglich ein bis drei Retardtabletten Pyridostigmin retard à 180 mg mit einer Gesamtdosis von 360 bis 1080 mg pro Tag eingenommen werden einnehmen. Damit ergeben sich bei 365 Tagesdosen 131.400 mg bis 394.200 mg pro Jahr.

Glukokortikoide

Prednison

Die Dosierung von Prednison erfolgt körpergewichtsabhängig entsprechend den Angaben in der Fachinformation und der aktuellen S2k-Leitlinie (11, 13). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Prednison dargestellt. In der S2k-Leitlinie werden 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) bis 1,5 mg/kg KG Prednison empfohlen. Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts einer erwachsenen Person von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ ergibt sich somit eine Spanne für die Tagesdosis von 38,5 mg bis 115,5 mg (14). Da zum Erreichen dieser Tagesdosis 2 bis 5,75 Tabletten à 20 mg Wirkstärke eingenommen werden, ergeben sich für einen Patienten bei

365 Behandlungen aufgrund der Langzeittherapie infolgedessen 14.600 mg bis 41.975 mg pro Jahr.

Prednisolon

Die Dosierung von Prednisolon erfolgt körpergewichtsabhängig entsprechend den Angaben in der Fachinformation und der aktuellen S2k-Leitlinie (11, 15). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Prednisolon dargestellt. In der S2k-Leitlinie werden 0,5 mg/kg KG bis 1,5 mg/kg KG Prednisolon empfohlen. Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts einer erwachsenen Person von 77 kg ergibt sich somit eine Spanne für die Tagesdosis von 38,5 mg bis 115,5 mg (14). Da zum Erreichen dieser Tagesdosis 2 bis 5,75 Tabletten à 20 mg Wirkstärke eingenommen werden, ergeben sich für einen Patienten bei 365 Behandlungen aufgrund der Langzeittherapie insgesamt 14.600 mg bis 41.975 mg pro Jahr.

Methylprednisolon

Die Dosierung von Methylprednisolon erfolgt körpergewichtsabhängig für das vorliegende Anwendungsgebiet entsprechend den Angaben in der aktuellen S2k-Leitlinie (11). Die Dosierung für Methylprednisolon wurde anhand der Äquivalenzdosis für Glukokortikoide angepasst, nach der 5 mg Prednison bzw. Prednisolon ungefähr 4 mg Methylprednisolon entsprechen (23, 24). Somit ergeben sich 0,4 mg/kg KG bis 1,2 mg/kg KG Methylprednisolon pro Tag. Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts einer erwachsenen Person von 77 kg ergibt sich somit eine Spanne für die Tagesdosis von 30,8 mg bis 92,4 mg (14). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den daraus hergeleiteten Jahresverbrauch von Methylprednisolon dargestellt. Da zum Erreichen dieser Tagesdosis 2 bis 5,75 Tabletten à 16 mg Wirkstärke eingenommen werden, ergeben sich für einen Patienten bei 365 Behandlungen aufgrund der Langzeittherapie 11.680 mg bis 33.580 mg pro Jahr.

Azathioprin

Laut S2k-Leitlinie beträgt die Erhaltungsdosis mit Azathioprin in der Langzeittherapie, welche hier betrachtet wird, 1,5 mg/kg KG bis 2 mg/kg KG (11). Somit wird für die weiteren Berechnungen eine Spanne von 1,5 mg/kg KG bis 2 mg/kg KG verwendet. Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts einer erwachsenen Person von 77 kg ergibt sich somit eine Spanne für die Tagesdosis von 115,5 mg/kg KG bis 154 mg/kg KG (14). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Azathioprin dargestellt. Da zum Erreichen dieser Tagesdosis 1,5 bis 2 Filmtabletten à 75 mg Wirkstärke eingenommen werden, ergeben sich pro Patient bei 365 Behandlungen aufgrund der Langzeittherapie insgesamt 41.062,5 mg bis 56.210 mg pro Jahr.

Mycophenolat Mofetil

Die Dosierung von Mycophenolat Mofetil erfolgt laut Fachinformation und aktueller S2k-Leitlinie körpergewichtsunabhängig (11, 18). Die Dosierung für das Anwendungsgebiet gMG erfolgt gemäß der S2k-Leitlinie mit 500 mg bis 3.000 mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (11). Für eine Tagesdosis von 500 mg müssen dabei zwei Filmtabletten à 250 mg eingenommen werden. In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von

Mycophenolat Mofetil dargestellt. Es ergeben sich bei 365 Tagesdosen 182.500 mg bis 1.095.000 mg pro Jahr.

Ciclosporin

Die Dosierung von Ciclosporin erfolgt laut Fachinformation und aktueller S2k-Leitlinie körperlsgewichtsabhängig (11, 18). Die Dosierung für das Anwendungsgebiet gMG erfolgt in der Erhaltungstherapie gemäß der S2k-Leitlinie mit 2 mg/kg KG bis 2,5 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (11). Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts einer erwachsenen Person von 77 kg ergibt sich somit eine Spanne für die Tagesdosis von 154 mg/kg KG bis 192,5 mg/kg KG (14). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Ciclosporin dargestellt. Da zum Erreichen der Tagesdosis morgens und abends je 1 Weichkapsel à 25 mg und 1 Weichkapsel à 50 mg bis 1 Weichkapsel à 100 mg Wirkstärke eingenommen werden, ergeben sich pro Patient bei der Langzeittherapie von 365 Behandlungen insgesamt 54.750 mg bis 73.000 mg pro Jahr.

Methotrexat

Die Dosierung von Methotrexat erfolgt gemäß Fachinformation und aktueller S2k-Leitlinie körperlsgewichtsunabhängig einmal wöchentlich (11, 21). Für das Anwendungsgebiet gMG sollen entsprechend der S2k-Leitlinie einmal pro Woche 7,5 mg bis 15 mg Methotrexat eingenommen werden (11). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Methotrexat dargestellt. Aufgrund der wöchentlichen Gabe erfolgen bei der angezeigten Langzeittherapie pro Jahr 52,14 Behandlungen mit insgesamt 391,05 mg bis 782,1 mg pro Patient.

Tacrolimus

Entsprechend der Fachinformation und der aktuellen S2k-Leitlinie erfolgt die Dosierung von Tacrolimus körperlsgewichtsabhängig (11, 22). Laut der S2k-Leitlinie liegt die Tagesdosis im Anwendungsgebiet gMG bei 0,1 mg/kg KG bis 0,2 mg/kg KG, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (11). Bei dem durchschnittlichen Körpergewicht einer erwachsenen Person von 77 kg ergibt sich somit eine Spanne für die Tagesdosis von 7,7 mg/kg KG bis 15,4 mg/kg KG (14). In Tabelle 3-14 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Tacrolimus dargestellt. Da zum Erreichen der Tagesdosis morgens 4 bis 7 Hartkapseln à 1 mg und abends 4 bis 8 Hartkapseln à 1 mg Wirkstärke eingenommen werden, ergeben sich aufgrund der Langzeittherapie bei 365 Behandlungen für einen Patienten 2.920 mg bis 5.475 mg pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b: Eculizumab

Das Dosierungsschema der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation b Eculizumab erfolgt laut Produktinformation für erwachsene Patienten körperlsgewichtsunabhängig aus einer Induktionsphase mit einer wöchentlichen Dosierung von 600 mg, an die sich eine Erhaltungsphase mit einer Dosierung von 900 mg alle zwei Wochen bzw. alle 14 Tage anschließt (2). Eine Übersicht über den Jahresverbrauch ist in Tabelle 3-14 dargestellt. Unter alleiniger Berücksichtigung der Erhaltungsphase erhält ein Patient somit durchschnittlich 26,1 Erhaltungsdosen à 900 mg und damit insgesamt 23.490 mg pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ravulizumab (Ultomiris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche mit 3 mL enthält 300 mg Ravulizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.266,08 €	5.264,31 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche mit 11 mL enthält 1.100 mg Ravulizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 19.281,15 €	19.279,38 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b		
Pyridostigmin (unretardiert) (z.B. Mestinon® 60) ^b	Eine überzogene Tablette enthält 60 mg Pyridostigminbromid 100 Tabletten pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 37,13 €	34,14 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 1,23 €)

Pyridostigmin (retardiert) (z.B. Mestinon® retard) ^b	Eine Retardtablette enthält 180 mg Pyridostigminbromid. 100 Tabletten pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 243,14 €	230,36 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 11,00 €)
Prednison (z.B. Prednison GALEN®) ^b	Eine Tablette enthält 20 mg Prednison 100 Tabletten pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 29,25 €	27,48 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Prednisolon (z.B. Prednisolon AL) ^b	Eine Tablette enthält 20 mg Prednisolon 100 Tabletten pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 21,59 €	19,82 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Methylprednisolon (z.B. Metypred®) ^b	Eine Tablette enthält 16 mg Methylprednisolon 100 Tabletten pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 73,80 €	72,03 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Azathioprin (z.B. Azathioprin STADA®) ^b	Eine Tablette enthält 75 mg Azathioprin 100 Tabletten pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 49,79 €	48,02 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Mycophenolat Mofetil (z.B. CellCept®) ^b	Eine Kapsel enthält 250 mg Mycophenolat Mofetil 300 Kapseln pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 279,89 €	278,12 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
	Eine Tablette enthält 500 mg Mycophenolat Mofetil 150 Tabletten pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 249,28 €	247,51 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Ciclosporin (z.B. Ciclosporin Pro) ^b	Eine Weichkapsel enthält 25 mg Ciclosporin 100 Weichkapseln pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 106,15 €	104,38 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
	Eine Weichkapsel enthält 50 mg Ciclosporin 100 Weichkapseln pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 202,34 €	200,57 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
	Eine Weichkapsel enthält 100 mg Ciclosporin	394,24 €

	100 Weichkapseln pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 396,01 €	(Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Methotrexat (z.B. MTX Hexal®) ^b	Eine Tablette enthält 7,5 mg Methotrexat 30 Tabletten pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 33,71 €	31,94 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
	Eine Tablette enthält 15 mg Methotrexat 30 Tabletten pro Packung Festbetrag (Stufe I) = 57,75 €	55,98 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
Tacrolimus (z.B. Dailiport®) ^b	Eine Kapsel enthält 1 mg Tacrolimus 100 Kapseln pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 186,00 €	175,94 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 8,29 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b		
Eculizumab (Soliris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 mL enthält 300 mg Eculizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.877,85 €	5.540,99 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 335,09 €)
a: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2022) gelisteten Preise. b: Im Rahmen eines Beratungsgespräches (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Teilpopulation a eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren wurden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt. AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für die aufgeführten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. September 2022) entnommen. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde entsprechend der Angaben in der Modulvorlage der Festbetrag herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab

Laut Fachinformation von Ravulizumab (Ultomiris®) ist das zu bewertende Arzneimittel in zwei verschiedenen Wirkstärken verfügbar. Eine Durchstechflasche enthält entweder 3 mL Ravulizumab mit 300 mg Präparat oder 11 mL Ravulizumab mit 1.100 mg Präparat zur Herstellung einer Infusionslösung (1). Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Ultomiris®

5.266,08 Euro für eine Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL und 19.281,15 Euro für eine Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für Ultomiris® Kosten von 5.264,31 Euro für eine Durchstechflasche mit einer Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL sowie für eine Durchstechflasche mit einer Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL 19.279,38 Euro.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Pyridostigmin

Laut Fachinformation von Pyridostigmin (Mestinon® 60) enthält eine überzogene Tablette 60 mg Pyridostigminbromid (10). Eine Packung enthält 100 Tabletten. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Mestinon® 60 37,13 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro und des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 1,23 Euro ergeben sich für eine Packung Mestinon® 60 Kosten von 34,14 Euro.

Pyridostigmin retard

Laut Fachinformation von Pyridostigmin (Mestinon® retard) enthält eine Retardtablette 180 mg Pyridostigminbromid (12). Eine Packung enthält 100 Retardtabletten. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Mestinon® retard 204,32 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro und des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 11,00 Euro ergeben sich für eine Packung Mestinon® retard Kosten von 230,36 Euro.

Glukokortikoide

Prednison

Laut Fachinformation von Prednison (Prednison GALEN®) enthält eine Tablette entweder 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 50 mg Prednison (25). Eine Packung enthält 100 Tabletten à 5 mg, 10 mg oder 20 mg bzw. 50 Tabletten à 50 mg. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Wirkstärke von 20 mg verwendet, für die der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 29,25 Euro liegt. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Prednison GALEN® mit einer Wirkstärke von 20 mg Kosten von 27,48 Euro.

Prednisolon

Laut Fachinformation von Prednisolon (Prednisolon AL) enthält eine Tablette entweder 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 50 mg Prednison (26). Eine Packung enthält 100 Tabletten à 5 mg, 10 mg oder 20 mg bzw. 50 Tabletten à 50 mg. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Wirkstärke von 20 mg verwendet, für die der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 21,59 Euro liegt. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Prednisolon AL Kosten von 19,82 Euro für eine Wirkstärke von 20 mg.

Methylprednisolon

Laut Fachinformation von Methylprednisolon (Metypred®) enthält eine Tablette entweder 4 mg, 8 mg, 16 mg oder 40 mg Methylprednisolon (27, 28). Eine Packung enthält 100 Tabletten Metypred® à 4 mg, 8 mg oder 16 mg bzw. 50 Tabletten Metypred® à 40 mg. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Wirkstärke von 16 mg verwendet, für die der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 73,80 Euro liegt. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Metypred® Kosten von 72,03 Euro für eine Wirkstärke von 16 mg.

Azathioprin

Laut Fachinformation von Azathioprin (Azathioprin STADA®) enthält eine Tablette entweder 25 mg, 50 mg, 75 mg oder 100 mg Azathioprin (17, 29). Eine Packung enthält 100 Tabletten Azathioprin STADA®. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Wirkstärke 75 mg verwendet, für die der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 49,79 Euro liegt. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Azathioprin STADA® mit einer Wirkstärke von 75 mg Kosten von 48,02 Euro.

Mycophenolat Mofetil

Arzneimittel mit Mycophenolat Mofetil der folgenden pharmazeutischen Unternehmen sind entsprechend der „Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“ des GBA verordnungsfähig und werden daher in den folgenden Berechnungen der Jahrestherapiekosten berücksichtigt (19): AxiCorp Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH, Oropharm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Roche Registration GmbH und Teva Pharma B.V.

Laut Fachinformation von Mycophenolat Mofetil (CellCept®) enthält eine Tablette entweder 250 mg oder 500 mg Mycophenolat Mofetil (18, 30). Eine Packung enthält 300 Tabletten mit einer Wirkstärke von 250 mg oder 150 Tabletten mit einer Wirkstärke von 500 mg. Für die Wirkstärke 250 mg liegt der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 279,89 Euro und für die Wirkstärke von 500 mg bei 249,28 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für eine Packung CellCept® eine Packung mit 300 Tabletten mit einer Wirkstärke von 250 mg Kosten von 278,12 Euro sowie für eine Packung mit 150 Tabletten mit einer Wirkstärke von 500 mg Kosten von 247,51 Euro.

Ciclosporin

Laut Fachinformation von Ciclosporin (Ciclosporin Pro) enthält eine Weichkapsel entweder 10 mg, 25 mg, 50 mg oder 100 mg Methylprednisolon (20). Eine Packung enthält 100 Weichkapseln Ciclosporin Pro. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Wirkstärken 50 mg und 100 mg verwendet, für die der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 202,34 Euro bzw. 396,01 Euro liegt. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von

1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für Ciclosporin Pro Kosten von 200,57 Euro für eine Packung mit 100 Weichkapseln mit einer Wirkstärke von 50 mg sowie 394,24 Euro für eine Wirkstärke von 100 mg.

Methotrexat

Laut Fachinformation von Methotrexat (MTX Hexal®) enthält eine Tablette entweder 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, oder 15 mg Methotrexat (21). Eine Packung enthält 30 Tabletten MTX Hexal®. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Wirkstärken 7,5 mg und 15 mg verwendet, für die der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 33,71 Euro bzw. 57,75 Euro liegt. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro (Herstellerrabatt nach § 130a SGB V entfällt) ergeben sich für eine Packung mit 30 Tabletten MTX Hexal® Kosten von 31,94 Euro für eine Wirkstärke von 7,5 mg sowie 55,98 Euro für eine Wirkstärke von 15 mg.

Tacrolimus

Laut Fachinformation von Tacrolimus (Prograf™, Crilomus®, TACRO-cell®, Dailiport®) enthält eine Hartkapsel entweder 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg oder 5 mg Tacrolimus (22, 31-33). Eine Packung enthält bis zu 100 Hartkapseln Tacrolimus. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde eine Wirkstärke von 1 mg verwendet, um die wirtschaftlichste Option abzubilden. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Dailiport® 186,00 Euro für eine Wirkstärke von 1 mg. Für eine Packung mit 100 Hartkapseln Dailiport® mit einer Wirkstärke von 1 mg ergeben sich nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 8,29 Euro Kosten von 175,94 Euro.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b: Eculizumab

Laut Produktinformation von Eculizumab (Soliris®) enthält eine Durchstechflasche mit 30 mL Eculizumab 300 mg Präparat zur Herstellung einer Infusionslösung (2). Dabei ist pro Packung generell jeweils eine Durchstechflasche enthalten. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris® entstehen Kosten des AVP (brutto) von 5.877,85 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 335,09 Euro ergeben sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b Soliris® Kosten von 5.540,99 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) (34)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Teilpopulation a ^a sowie Teilpopulation b ^b	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	1	6,5 ^c
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	1	6,5 ^c
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	1	6,5 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d				
Pyridostigmin (unretardiert)	Teilpopulation a ^d	Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an		
Pyridostigmin (retardiert)	Teilpopulation a ^d	Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Prednison	Teilpopulation a _d	Regelmäßige augenärztliche Untersuchung (EBM-Ziffern 06211, 06212)	Vierteljährlich	4
Prednisolon	Teilpopulation a _d	Regelmäßige augenärztliche Untersuchung (EBM-Ziffern 06211, 06212)	Vierteljährlich	4
Methylprednisolon	Teilpopulation a _d	Regelmäßige augenärztliche Untersuchung (EBM-Ziffern 06211, 06212)	Vierteljährlich	4
Azathioprin	Teilpopulation a _d	Regelmäßiges komplettes Blutbild (EBM-Ziffer 32122)	Vierteljährlich bis monatlich	4 – 12
		Regelmäßige Überwachung der Leberfunktion (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32075, 32435)	Vierteljährlich bis monatlich	4 – 12
Mycophenolat Mofetil	Teilpopulation a _d	Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an		
Ciclosporin	Teilpopulation a _d	Regelmäßige Messung des Wirkstoffspiegels im Blut (EBM-Ziffer 32374)	Vierteljährlich bis monatlich	4 – 12
		Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (EBM-Ziffern 32065, 32066, 32197)	Monatlich	12
		Regelmäßige Überwachung der Leberfunktion (EBM-Ziffern 32058, 32068,	Monatlich	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		32069, 32070, 32071, 32075, 32435)		
		Bestimmung von Serumlipiden, Kalium, Magnesium, Harnsäure (EBM-Ziffern 32060, 32063, 32064, 32081, 32248)	Monatlich	12
Methotrexat	Teilpopulation a ^d	Regelmäßige Messung des Wirkstoffspiegels im Blut (EBM-Ziffer 32344)	Monatlich	12
		Regelmäßige Kontrolle des Blutbildes (EBM-Ziffer 32122)	Täglich bis wöchentlich	52 – 365
		Regelmäßige Überwachung der Leberfunktion (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32075, 32435)	Monatlich	12
		Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (EBM-Ziffern 32065, 32066, 32197)	Monatlich	12
		Regelmäßige Urinuntersuchungen (EBM-Ziffer 32720)	Monatlich	12
Tacrolimus	Teilpopulation a ^d	Regelmäßige Messung des Wirkstoffspiegels im Blut (EBM-Ziffer 32314)	Vierteljährlich bis monatlich	4 – 12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b				
Eculizumab	Teilpopulation b	Herstellung bei	1	26,1 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)		
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	1	26,1 ^a
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	1	26,1 ^a

a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen.

b: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG.

c: Die Anzahl an Behandlungen wird in Anlehnung an die G-BA Beschlüsse sowie die Tragenden Gründe für die Indikationserweiterungen für aHUS aus dem Jahr 2021 sowie für pädiatrische Patienten mit PNH aus dem Jahr 2022 errechnet (3-6).

d: Im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Teilpopulation a eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren wurden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt.

AChR: Acetylcholinrezeptor. EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; h: Stunden; mAbs: Monoklonale Antikörper (engl. monoklonal antibodies).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab

Laut Fachinformation muss Ravulizumab zur Herstellung einer Infusionslösung auf eine definierte Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden (1). Anschließend wird die intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 30 bis 55 Minuten (0,5 bis 0,9 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben. Da Ravulizumab als Langzeittherapie alle acht Wochen gegeben wird, wird von 6,5 Infusionen pro Jahr ausgegangen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe***Pyridostigmin***

Laut Fachinformation von Pyridostigmin sind keine zusätzlichen Leistungen notwendig (10).

Pyridostigmin retard

Laut Fachinformation von Pyridostigmin sind keine zusätzlichen Leistungen notwendig (12).

Glukokortikoide***Prednison***

Laut Fachinformation von Prednison sind bei einer langdauernden Therapie regelmäßige augenärztliche Kontrollen in dreimonatigen Abständen angezeigt (EBM-Ziffern 06211 bzw. 06212) (25).

Prednisolon

Laut Fachinformation von Prednisolon sind bei einer langdauernden Therapie regelmäßige augenärztliche Kontrollen in dreimonatigen Abständen angezeigt (EBM-Ziffern 06211 bzw. 06212) (26).

Methylprednisolon

Laut Fachinformation von Methylprednisolon sind bei einer langdauernden Therapie regelmäßige augenärztliche Kontrollen in dreimonatigen Abständen angezeigt (EBM-Ziffern 06211 bzw. 06212) (27, 28).

Azathioprin

Laut Fachinformation von Azathioprin sollte während der ersten acht Wochen der Therapie mindestens einmal wöchentlich ein Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung angefertigt werden (EBM-Ziffer 32122) (17, 29). Nach acht Wochen kann die Häufigkeit der Blutbildkontrollen auf monatliche Abstände (maximal vierteljährlich) reduziert werden. Azathioprin ist hepatotoxisch, weshalb im Verlauf der Behandlung regelmäßige Kontrollen durch Leberfunktionstests durchgeführt werden sollten (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32075, 32435). Die Fachinformation gibt zur generellen Häufigkeit dieser Kontrollen keine quantitativen Angaben, sodass hier von vierteljährlichen Kontrollen ausgegangen wird.

Mycophenolat Mofetil

Laut Fachinformation von Mycophenolat Mofetil soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden (18, 30). Darüber hinaus sind, bezogen auf die Langzeittherapie, keine zusätzlichen Leistungen notwendig. Darum werden hier keine zusätzlichen Leistungen berücksichtigt.

Ciclosporin

Laut Fachinformation von Ciclosporin wird für Nicht-Transplantationspatienten eine gelegentliche Überwachung der Ciclosporin-Blutspiegel empfohlen (EBM-Ziffer 32374) (20). Die Fachinformation gibt jedoch keine quantitativen Angaben zur generellen Häufigkeit der Blutspiegelmessung, sodass hier von einer Spanne von monatlich bis vierteljährlich ausgegangen wird. Darüber hinaus ist eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (EBM-Ziffern 32065, 32066, 32197) sowie eine engmaschige Überwachung der Parameter zur Bewertung der Leberfunktion (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32075, 32435) erforderlich. Die Bestimmung von Serumlipiden, Kalium, Magnesium und Harnsäure wird regelmäßig während der Behandlung empfohlen (EBM-Ziffern 32060, 32063, 32064, 32081, 32248). Auch für diese Kontrollen finden sich in der Fachinformation keine quantitativen Angaben zur generellen Häufigkeit, sodass hier von monatlichen Kontrollen ausgegangen wird.

Methotrexat

Da eine fehlerhafte Dosierung von Methotrexat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und sogar zum Tod führen kann, sind regelmäßige Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels laut der Fachinformation erforderlich (EBM-Ziffer 32344) (21). Während der Therapie mit Methotrexat muss entsprechend der Fachinformation eine ständige Kontrolle des Blutbildes, einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich) erfolgen (EBM-Ziffer 32122). Leber- und Nierenfunktionsprüfungen (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32075, 32435, 32065, 32066, 32197) sowie Urinuntersuchungen (EBM-Ziffer 32720) sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Tacrolimus

Laut Fachinformation von Tacrolimus ist während der Erhaltungstherapie eine regelmäßige Blutspiegelbestimmung (EBM-Ziffer 32314) zu empfehlen (22, 31-33). Die Fachinformation gibt keine quantitativen Angaben zur generellen Häufigkeit der Blutspiegelmessung, sodass hier von einer Spanne von monatlich bis alle drei Monate ausgegangen wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b: Eculizumab

Laut Produktinformation muss Eculizumab zur Herstellung einer Infusionslösung auf eine definierte Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden (2). Anschließend wird die intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe körpertgewichtsunabhängig über einen Mindestzeitraum von 25 bis 45 Minuten gegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	49,91 €
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffer 06212)	15,32 €
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 06211)	13,18 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1,10 €
Regelmäßige Überwachung der Leberfunktion	
• Bilirubin-Bestimmung gesamt (EBM-Ziffer 32058)	0,25 €
• Bestimmung von alkalischer Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	0,25 €
• GOT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32069)	0,25 €
• GPT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32070)	0,25 €
• Gamma-GT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32071)	0,25 €
• LDH-Bestimmung (EBM-Ziffer 32075)	0,25 €
• Albumin-Bestimmung (EBM-Ziffer 32435)	3,40 €
Ciclosporin-Bestimmung mittels Immunoassay (EBM-Ziffer 32374)	29,60 €
Bestimmung von Serumlipiden	
• Gesamtcholesterin-Bestimmung (EBM-Ziffer 32060)	0,25 €
• Triglyceride-Bestimmung (EBM-Ziffer 32063)	0,25 €
Harnsäure-Bestimmung (EBM-Ziffer 32064)	0,25 €
Kalium-Bestimmung (EBM-Ziffer 32081)	0,25 €
Magnesium-Bestimmung (EBM-Ziffer 32248)	1,40 €
Zytostatika-Bestimmung mittels Immunoassay (EBM-Ziffer 32344)	23,90 €
Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion	
• Harnstoff-Bestimmung (EBM-Ziffer 32065)	0,25 €
• Kreatinin-Bestimmung (Jaffé-Methode) (EBM-Ziffer 32066)	0,25 €
• Funktionsprüfung der Nieren durch Bestimmung der Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (EBM-Ziffer 32197)	10,00 €
Urinuntersuchung (EBM-Ziffer 32720)	5,50 €
Bestimmung von Substanzen mittels DC, GC und/oder HPLC und anschließender Massenspektrometrie (EBM-Ziffer 32314)	51,90 €
Sonstige GKV-Leistungen	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
DC: Dünnschichtchromatographie; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GC: Gaschromatographie; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; h: Stunden; HPLC: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (engl. high pressure liquid chromatography); LDH:	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Laktatdehydrogenase; mAbs: Monoklonale Antikörper (engl. monoklonal antibodies).	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 3. Quartal 2022 (35). Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe) mit dem Stand vom 15.02.2022 entnommen (36).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^c
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Teilpopulation a ^a sowie Teilpopulation b ^b	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	6,5 x 71,00 € = 461,50 €
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	6,5 x 7,55 € = 49,08 €
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	6,5 x 49,91 € = 324,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d			
Prednison	Teilpopulation a ^d	Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 06211)	4 x 13,18 € = 52,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^c
		Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffer 06212)	4 x 15,32 € = 61,28 €
Prednisolon	Teilpopulation a ^d	Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 06211)	4 x 13,18 € = 52,72 €
		Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffer 06212)	4 x 15,32 € = 61,28 €
Methylprednisolon	Teilpopulation a ^d	Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 06211)	4 x 13,18 € = 52,72 €
		Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffer 06212)	4 x 15,32 € = 61,28 €
Azathioprin	Teilpopulation a ^d	Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	4 x 1,10 € = 4,40 €
		Bilirubin-Bestimmung gesamt (EBM-Ziffer 32058)	4 x 0,25 € = 1,00 €
		Bestimmung von alkalischer Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	4 x 0,25 € = 1,00 €
		GOT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32069)	4 x 0,25 € = 1,00 €
		GPT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32070)	4 x 0,25 € = 1,00 €
		Gamma-GT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32071)	4 x 0,25 € = 1,00 €
		LDH-Bestimmung (EBM-Ziffer 32075)	4 x 0,25 € = 1,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^c
		Albumin-Bestimmung (EBM-Ziffer 32435)	4 x 3,40 € = 13,60 €
Ciclosporin	Teilpopulation a ^d	Ciclosporin-Bestimmung mittels Immunoassay (EBM-Ziffer 32374)	4 x 29,60 € = 118,40 €
		Harnstoff-Bestimmung (EBM-Ziffer 32065)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Kreatinin-Bestimmung (Jaffé-Methode) (EBM-Ziffer 32066)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Funktionsprüfung der Nieren durch Bestimmung der Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (EBM-Ziffer 32197)	12 x 10,00 € = 120,00 €
		Bilirubin-Bestimmung gesamt (EBM-Ziffer 32058)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Bestimmung von alkalischer Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		GOT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32069)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		GPT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32070)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Gamma-GT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32071)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		LDH-Bestimmung (EBM-Ziffer 32075)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Albumin-Bestimmung (EBM-Ziffer 32435)	12 x 3,40 € = 40,80 €
		Gesamtcholesterin-Bestimmung (EBM-Ziffer 32060)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Triglyceride-Bestimmung (EBM-Ziffer 32063)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Harnsäure-Bestimmung (EBM-Ziffer 32064)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Kalium-Bestimmung	12 x 0,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^c
		(EBM-Ziffer 32081)	= 3,00 €
		Magnesium-Bestimmung (EBM-Ziffer 32248)	12 x 1,4 € = 16,80 €
Methotrexat	Teilpopulation a ^d	Zytostatika-Bestimmung mittels Immunoassay (EBM-Ziffer 32344)	12 x 23,90 € = 286,80 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	52 x 1,10 € = 57,20 €
		Bilirubin-Bestimmung gesamt (EBM-Ziffer 32058)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Bestimmung von alkalischer Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		GOT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32069)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		GPT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32070)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Gamma-GT-Bestimmung (EBM-Ziffer 32071)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		LDH-Bestimmung (EBM-Ziffer 32075)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Albumin-Bestimmung (EBM-Ziffer 32435)	12 x 3,40 € = 40,80 €
		Harnstoff-Bestimmung (EBM-Ziffer 32065)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Kreatinin-Bestimmung (Jaffé-Methode) (EBM-Ziffer 32066)	12 x 0,25 € = 3,00 €
		Funktionsprüfung der Nieren durch Bestimmung der Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (EBM-Ziffer 32197)	12 x 10,00 € = 120,00 €
		Regelmäßige Urinuntersuchungen (EBM-Ziffer 32720)	12 x 5,50 € = 66,00 €
Tacrolimus	Teilpopulation a ^d	Bestimmung von Substanzen mittels DC,	4 x 51,90 € = 207,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^c
		GC und/oder HPLC und anschließender Massenspektrometrie (EBM-Ziffer 32314)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b			
Eculizumab	Teilpopulation b	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	26,1 x 71,00 € = 1.853,10 €
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	26,1 x 7,55 € = 197,06 €
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	26,1 x 49,91 € = 1.302,65 €

a: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen

Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG

c: Für die Berechnung der jährlichen Zusatzkosten pro Patient wird die Untergrenze der jeweiligen Spanne aus Tabelle 3-17 herangezogen.

d: Im Rahmen eines Beratungsgespräches (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Teilpopulation a eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren wurden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt.

AChR: Acetylcholinrezeptor; DC: Dünnschichtchromatographie; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GC: Gaschromatographie; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; h: Stunden; HPLC: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (engl. high pressure liquid chromatography); LDH: Laktatdehydrogenase; mAbs: Monoklonale Antikörper (engl. monoklonal antibodies).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient). Darstellung der Berechnung in (34)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab (Ultomiris®)	Teilpopulation a ^d sowie Teilpopulation b ^e Körpergewicht: ≥ 40 kg bis < 60 kg	Kosten für 6,5 Behandlungen: 342.180,15 €	373,50 €	461,50 €	343.015,15 €
	Teilpopulation a sowie Teilpopulation b Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg	Kosten für 6,5 Behandlungen: 375.947,91 €	373,50 €	461,50 €	376.782,91 €
	Teilpopulation a sowie Teilpopulation b Körpergewicht: ≥ 100 kg	Kosten für 6,5 Behandlungen: 410.165,93 €	373,50 €	461,50 €	411.000,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a: Therapie nach ärztlicher Maßgabe^f					
Pyridostigmin (unretardiert) (z.B. Mestinon® 60)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 249,22 € – 1.495,33 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	249,22 € – 1.495,33 €
Pyridostigmin (retardiert) (z.B. Mestinon® retard)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 1.681,63 € – 5.044,88 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	1.681,63 € – 5.044,88 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Prednison (z.B. Prednison GALEN®)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 200,60 € – 576,74 €	52,72 € – 61,28 €	Nicht zutreffend	253,32 € – 638,02 €
Prednisolon (z.B. Prednisolon AL)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 144,69 € – 415,97 €	52,72 € – 61,28 €	Nicht zutreffend	197,41 € – 477,25 €
Methylprednisolon (z.B. Metypred®)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 525,82 € – 1.511,73 €	52,72 € – 61,28 €	Nicht zutreffend	578,54 € – 1.573,01 €
Azathioprin (z.B. Azathioprin STADA®)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 262,91 € – 350,55 €	42,00 €	Nicht zutreffend	304,91 € – 392,55 €
Mycophenolat Mofetil (z.B. CellCept®)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 676,76 € – 3.613,65 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	676,76 € – 3.613,65 €
Ciclosporin (z.B. Ciclosporin Pro)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 2.226,13 € – 2.877,95 €	332,00 €	Nicht zutreffend	2.558,13 € – 3.209,95 €
Methotrexat (z.B. MTX Hexal®)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 52,14 Behandlungstage: 55,51 € – 97,29 €	594,80 €	Nicht zutreffend	650,31 € – 692,09 €
Tacrolimus (z.B. Dailipor®)	Teilpopulation a ^f	Kosten für 365 Behandlungstage: 5.137,45 € – 9.632,72 €	207,60 €	Nicht zutreffend	5.345,05 € – 9.840,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation b					
Eculizumab (Soliris®)	Teilpopulation b	Kosten für 26,1 Behandlungen:	1.499,71 €	1.853,10 €	437.212,33 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
		433.859,52 €			
a: Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 3. Quartal 2022 (35). b: Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe) mit dem Stand vom 15.02.2022 entnommen (36). c: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 01. September 2022) gelisteten Preise. d: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen. e: Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG. f: Im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA für Teilpopulation a eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (7). Als geeignete Komparatoren wurden Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus genannt. AChR: Acetylcholinrezeptor; gMG: generalisierte Myasthenia gravis.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit gMG (1). Im Folgenden werden zunächst die Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets insgesamt und anschließend gegliedert auf die Teilpopulation a und Teilpopulation b dargestellt.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist bei Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Hilfsstoffe eine Therapie mit Ravulizumab kontraindiziert (1).

Aufgrund des Wirkmechanismus erhöhen Ravulizumab wie auch Eculizumab das Risiko der Patienten für verschiedenartige Infektionen wie mit *Neisseria meningitidis* (Meningokokkeninfektion). Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen daher alle Patienten mindestens zwei Wochen vor der erstmaligen Verabreichung von Ravulizumab gegen Meningokokken geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Ravulizumab-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als die Risiken einer Infektion. Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab früher als zwei Wochen nach einer entsprechenden Impfung beginnen, müssen daher bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten (1).

Die Therapie mit Ravulizumab sollte daher auch bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden.

In der Studie ALXN1210-MG-306 wurde keiner der Patienten aufgrund einer nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis* oder nicht ausreichendem Impfschutz bzw. Prophylaxe ausgeschlossen.

Insgesamt ist keine wesentliche Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile auf Basis der beschriebenen Kontraindikationen zu erwarten.

Therapieabbrüche

Insgesamt schieden in der Studie ALXN1210-MG-306 7 (8,1 %) Patienten während der RCT-Phase unter der Therapie mit Ravulizumab vorzeitig aus der Studie aus. Keiner der Abbrüche wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt: Drei Patienten hatten COVID-19, von denen einer aus der Studie ausschied, weil die Einnahme des Studienmedikamentes nicht eingehalten wurde. Die beiden anderen Patienten brachen die Studie aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (infiziertes Hautgeschwür; COVID-19 Pneumonie mit Todesfolge) ab. Ein weiterer Patient starb an den Folgen einer Hirnblutung (Zerebralblutung). Zwei Patienten haben die Studie auf eigene Entscheidung hin vorzeitig verlassen, ein weiterer Patient schied aufgrund einer Protokollverletzung aus.

Insgesamt wurden bis zum Datenschnitt (11. Mai 2021) keine Meningokokken-Infektionen beobachtet.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab ohne relevante Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Versorgungsbereich

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen oder renalen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden (1). Die Behandlung mit Ravulizumab ist auf Basis der vorliegenden Informationen sowohl im stationären als auch ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

Aktuelle Versorgungssituation

Für Patienten, die für eine immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a), stehen entsprechend der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis“ aus dem Jahr 2017 (derzeit unter Bearbeitung) eine symptomatische Therapie mittels Cholinesterase-Inhibitoren und eine immunsuppressive Basistherapie zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.2.2) (11). Zur Behandlung der refraktären gMG bei AChR-Antikörper-positiven Patienten (Teilpopulation b) ist Eculizumab zugelassen und wird entsprechend der S2k-Leitlinie in der Eskalationstherapie empfohlen (2, 11).

Teilpopulation a

Teilpopulation a umfasst nicht-refraktäre erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.1). Diesen Patienten stehen laut S2k-Leitlinie etablierte Therapien zur Verfügung, die zugelassen oder verordnungsfähig sind oder im Off-Label-Use angewendet werden (11).

Eine aktuelle retrospektive Datenbankstudie der deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) analysierte die Verordnungsdaten von Therapien zur Behandlung von insgesamt 685 erwachsenen Vollversicherten der GKV mit der Diagnose Myasthenia gravis (MG; ICD-10-GM G70.0) für die Jahre 2018 bis 2020 (37). Die Anzahl an Verordnungen von MG-Therapien und deren Anteile in der untersuchten Population von 685 Patienten wurden anschließend auf die gesamte GKV-Population hochgerechnet. In der Hochrechnung zeigte sich, dass im Jahr 2020 etwa 87 % der MG-Patienten den Cholinesterase-Inhibitor Pyridostigmin, etwa 44 % der Patienten Azathioprin und etwa 31 % der Patienten Glukokortikoide verschrieben bekamen. Mycophenolat Mofetil bekamen etwa 9 % der Patienten. Somit zeigte sich, dass im ausgewerteten Zeitraum ein Großteil der Patienten mit zugelassenen bzw. verordnungsfähigen Medikamenten der Basistherapien behandelt wurde. Die Erkrankung dieser Patienten ist gut kontrolliert und darüber hinaus nicht behandlungsbedürftig.

Es ist daher davon auszugehen, dass Ravulizumab nur selektiv bei besonders behandlungsbedürftigen Patienten in der Versorgungsrealität eingesetzt werden wird, insbesondere bei Patienten mit Symptomen oder intolerablen Nebenwirkungen unter der Standardtherapie oder einer hohen Krankheitslast mit Einschränkungen im Alltag (siehe Abschnitt 3.2.2). Insgesamt wird daher von einem geringem Versorgungsanteil bei nicht-refraktären Patienten ausgegangen.

Teilpopulation b

In Teilpopulation b werden erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG eingeschlossen. Für diese Patienten ist der Komplementinhibitor Eculizumab, welcher im Jahr 2017 für gMG zugelassen wurde, das einzige spezifisch zugelassene Medikament. Durch die Zulassung von Ravulizumab steht diesen Patienten eine verbesserte Therapieoption zur Komplementinhibition zur Verfügung.

In der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s mit erwachsenen PNH-Patienten konnte gezeigt werden, dass 93 % der Patienten Ravulizumab gegenüber Eculizumab bevorzugten. Diese Patienten empfanden die Therapie mit Ravulizumab im Hinblick auf die verringerte Infusionshäufigkeit und damit verbundenen Erleichterungen im Alltag als eine deutliche Verbesserung.

Eine entsprechende Präferenz ist auch im vorliegenden Anwendungsgebiet gMG zu erwarten, sodass Ravulizumab in der Behandlung von refraktärer gMG Eculizumab als Komplementinhibitor ablösen wird.

Insgesamt betrachtet, kann also davon ausgegangen werden, dass nur ein Teil der Patienten mit Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet behandelt werden. Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Veränderung der zu erwartenden Versorgungsanteile durch die oben genannten Faktoren erscheint wahrscheinlich. Da das genaue Ausmaß des Einflusses der Faktoren auf die Versorgungsanteile auf Basis der vorliegenden Informationen jedoch nicht adäquat abgeschätzt werden kann, kann auch die sich daraus ergebende Änderung der Jahrestherapiekosten nicht angegeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab und den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation a Therapie nach Ärztlicher Maßgabe sowie der Produktinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation b Eculizumab entnommen (1, 2, 10-13, 15-18, 20-22). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab sowie der Vergleichstherapie für Teilpopulation a Therapie nach Ärztlicher Maßgabe sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation b Eculizumab wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2022) verfügbaren Daten berechnet. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Ravulizumab wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert. Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem EBM der KBV mit dem Stand vom 3. Quartal 2022 (35). Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe) mit dem Stand vom 15.02.2022 entnommen (36).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris®. 2022.
2. European Medicines Agency. Soliris, Eculizumab: EPAR Product Information. Stand: 09.09.2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)). 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)). 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten). 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten). 2022.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-458 Ravulizumab zur Behandlung von Myasthenia Gravis (gMG). 2022.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.

10. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation: Mestinon® 60. Stand: April 2013. 2015.

11. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF2017.

12. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation: Mestinon® retard. Stand: September 2013. 2013.

13. Hexal AG. Fachinformation: Prednison HEXAL®. Stand: August 2017. 2017.

14. Destatis. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017 2019 [Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html;jsessionid=B93D2F3BE8580A966EF7176045B1441C.internet712?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html;jsessionid=B93D2F3BE8580A966EF7176045B1441C.internet712?view=main[Print])].

15. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation: Prednisolon JENAPHARM®. Stand: Juni 2016. 2016.

16. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation: Methylprednisolon. Stand: Mai 2017. 2017.

17. Stadapharm GmbH. Fachinformation: Azathioprin STADA® 75 mg/- 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.

18. Roche Registration GmbH. Fachinformation - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: CellCept. Stand: Februar 2022. 2022.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2022.

20. TEVA GmbH. Fachinformation: Ciclosporin Pro. Stand: April 2018. 2018.

21. Hexal AG. Fachinformation: MTX HEXAL® Tabletten. Stand: Mai 2018. 2018.

22. Astellas Pharma GmbH. Fachinformation: Prograf™ Hartkapseln. Stand: Mai 2018. 2018.

23. Apotheke der Kliniken des Landkreises Heidenheim. Äquivalenzdosen Glucocorticoide (systemisch). 2005.

24. Universitätsspital Basel. Vergleichstabelle: Systemische Glucocorticoide. Stand: 12. Dezember 2020. 2020.

25. GALENpharma GmbH. Fachinformation: Prednison 5 mg/- 10 mg/- 20 mg/- 50 mg GALEN® Tabletten. Stand: März 2021. 2021.

26. ALIUD PHARMA® GmbH. Fachinformation: Prednisolon AL 5 mg/- 10 mg/- 20 mg/- 50 mg Tabletten. Stand: März 2021. 2021.

27. GALENpharma GmbH. Fachinformation: Metypred® 40 mg GALEN Tabletten. Stand: Februar 2010. 2010.
28. GALENpharma GmbH. Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Metypred® 4 mg GALEN Tabletten Metypred® 8 mg GALEN Tabletten Metypred® 16 mg GALEN Tabletten. Stand: Juli 2014. 2014.
29. Stadapharm GmbH. Fachinformation: Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.
30. Roche Pharma AG. Fachinformation: CellCept® 250 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2022. 2022.
31. HEXAL AG. Fachinformation: Crilomus® Hartkapseln. Stand: Juli 2014. 2014.
32. Stadapharm GmbH. Fachinformation: TACRO-cell® Hartkapseln. Stand: Oktober 2021. 2021.
33. Hexal AG. Fachinformation: Dailiport® Hartkapseln, retardiert. Stand: Februar 2021. 2021.
34. Alexion Pharma Germany GmbH. Daten und Berechnung zu den Kosten der Therapie für die GKV. 2022.
35. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2022. 2022.
36. Spitzenverband Bund der Krankenkassen. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Februar 2022. 2022.
37. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB), Gesundheitsforen. Analyse der Häufigkeit der Patientengruppe mit Myasthenia gravis (MG). 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ravulizumab ist die Beachtung des zugelassenen Anwendungsgebietes, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation (1).

Ravulizumab (Ultomiris®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Anforderungen an die Diagnostik

Es liegen keine gesonderten Anforderungen an die Diagnostik vor.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Patienten mit gMG

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 3-21 dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauf folgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.

Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 Wochen

eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis, wie in Tabelle 3-21 gezeigt.

Tabelle 3-21: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg

Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis ^a	Dosierungsintervall
≥ 40 bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen
a: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.			

Ergänzungsdosis nach Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) oder intravenösem Immunglobulin (IVIg)

Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) und intravenöses Immunglobulin (IVIg) senken nachweislich die Ravulizumab-Serumspiegel. Bei Behandlungen wie PE, PP oder IVIg ist eine zusätzliche Dosis Ravulizumab erforderlich.

Tabelle 3-22: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach PP, PE oder IVIg

Körpergewicht	Zuletzt gegebene Ravulizumab Dosis	Ergänzungsdosis nach jedem PE oder jeder PP	Ergänzungsdosis nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus
≥ 40 bis < 60 kg	2.400 mg	1.200 mg	600 mg
	3.000 mg	1.500 mg	
≥ 60 bis < 100 kg	2.700 mg	1.500 mg	600 mg
	3.300 mg	1.800 mg	
≥ 100 kg	3.000 mg	1.500 mg	600 mg
	3.600 mg	1.800 mg	
Zeitpunkt der Ergänzungsdosis Ravulizumab		Innerhalb von 4 Stunden nach jedem PE oder jeder PP	Innerhalb von 4 Stunden nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus
IVIg: intravenöse Immunglobulin, kg: Kilogramm, PE: Plasmaaustausch, PP: Plasmapherese			

Bei Patienten mit gMG wurde die Behandlung mit Ravulizumab nur im Rahmen der chronischen Anwendung untersucht.

Ravulizumab wurde bei gMG-Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei Patienten mit gMG im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht; allerdings legen pharmakokinetische Daten nahe, dass bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml Durchstechflaschen (100 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben (siehe Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24).

Tabelle 3-23: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/ 3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht ^a	Initialdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten	Erhaltungsdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	45 (0,8)	3.000 mg	55 (0,9)
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	35 (0,6)	3.300 mg	40 (0,7)
≥ 100 kg	3.000 mg	25 (0,4)	3.600 mg	30 (0,5)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.				

Tabelle 3-24: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/ 3 ml und 1.100 mg/ 11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht^a	Ergänzungsdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten
≥ 40 kg bis < 60 kg	600 mg	15 (0,25)
	1.200 mg	25 (0,42)
	1.500 mg	30 (0,5)
≥ 60 kg bis < 100 kg	600 mg	35 (0,6)
	1.500 mg	22 (0,36)
	1.800 mg	25 (0,42)
≥ 100 kg	600 mg	25 (0,4)
	1.500 mg	15 (0,25)
	1.800	17 (0,28)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt		

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 22 bis 194 Minuten (0,4 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben (siehe Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26).

Tabelle 3-25: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/ 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht^a	Initialdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten	Erhaltungsdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	114 (1,9)	3.000 mg	140 (2,4)
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	102 (1,7)	3.300 mg	120 (2,0)
≥ 100 kg	3.000 mg	108 (1,8)	3.600 mg	132 (2,2)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt				

Tabelle 3-26: Infusionsrate für Dosen von Ultromis 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht ^a	Ergänzungsdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten
≥ 40 kg bis < 60 kg	600 mg	30 (0,5)
	1.200 mg	60 (1,0)
	1.500 mg	72 (1,2)
≥ 60 kg bis < 100 kg	600 mg	23 (0,4)
	1.500 mg	60 (1,0)
	1.800 mg	65 (1,1)
≥ 100 kg	600 mg	22 (0,4)
	1.500 mg	60 (1,0)
	1.800	65 (1,1)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.		

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn.
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden,

sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen.

Immunisierung

Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen.

Sonstige systemische Infektionen

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung, daher kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und bekapselte Bakterien verursachte Infektionen kommen. Es wurden schwerwiegende Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen.

Den Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage bereitgestellt werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwere Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollten Patienten in Hinblick auf die Prävention von Gonorrhö beraten.

Infusionsreaktionen

Die Verabreichung von Ravulizumab kann zu Infusionsreaktionen sowie zu allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) führen. In klinischen Prüfungen kam es häufig (1 %) zu Infusionsreaktionen. Diese Reaktionen waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend, einschließlich Schmerzen im unteren Rückenbereich, Abfall des Blutdrucks, Blutdruckanstieg, Gliederbeschwerden, Arzneimittelüberempfindlichkeit (allergische Reaktion), Dysgeusie (Geschmacksstörung) und Benommenheit. Bei Fällen von Infusionsreaktionen und Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ravulizumab-Infusion unterbrochen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Behandlungsabbruch bei gMG

Da es sich bei gMG um eine chronische Erkrankung handelt, sollten Patienten, die von einer Behandlung mit Ravulizumab profitieren und die Behandlung abbrechen, auf Symptome der Grunderkrankung überwacht werden. Wenn nach dem Absetzen gMG Symptome auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ravulizumab in Betracht zu ziehen.

Umstellung von Eculizumab zu Ravulizumab.

Bei Patienten mit gMG, die nicht auf das für Eculizumab zugelassene Dosierungsschema ansprechen, wird eine Behandlung mit Ravulizumab nicht empfohlen.

Natriumgehalt

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 0,18 g Natrium pro 72 ml, entsprechend 9,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 2,65 g Natrium pro 720 ml, entsprechend 133 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Siehe Hinweise im Falle einer gleichzeitigen PE-, PP- oder IVIg-Behandlung.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Gebärfähige Frauen**

Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu 8 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor.

Es wurden keine nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt. Es wurden reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführt, in denen die Auswirkung der C5-Blockade auf das Reproduktionssystem bewertet wurde. In diesen Studien wurden keine spezifischen Testprodukt-bezogenen Reproduktionstoxizitäten nachgewiesen. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potentiell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären.

Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch übergehen und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, sollte das Stillen während und bis 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen nicht-klinischen Studien zur Fertilität mit Ravulizumab durchgeführt.

Bei an Mäusen mithilfe eines murinen Surrogatmoleküls (BB5.1) durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität der behandelten Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ultomiris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (mit der Häufigkeitsangabe sehr häufig) sind Diarrhoe, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Kopfschmerz. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-27 sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien sowie aus Beobachtungen nach Markteinführung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

MedDRA-Systemorganklassen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, abdominaler Schmerz, Dyspepsie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Pyrexie, grippe-ähnliche Erkrankung, Abgeschlagenheit	Schüttelfrost
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis		Meningokokkeninfektion, Gonokokkeninfektion
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktion	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria, Pruritus, Ausschlag	

MedDRA-Systemorganklassen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
a: Schätzungen auf der Grundlage von Erfahrungen nach der Markteinführung b: Meningokokkeninfektion umfasst die folgende Gruppe von Preferred Terms (PT) [Bevorzugte Begriffe]: Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis c: Gonokokkeninfektion umfasst disseminierte Gonokokkeninfektion			

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Meningokokkeninfektion/-Sepsis

In der Studie bei gMG traten unter den 86 Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab erhielten, während des randomisierten kontrollierten Zeitraums keine Meningokokkeninfektionen auf. Beachten Sie den Abschnitt 4.4. bzgl. Informationen zur Vorbeugung und zur Behandlung bei Verdacht auf Meningokokkeninfektion. Bei mit Ravulizumab behandelten Patienten zeigten sich Meningokokkeninfektionen als Meningokokken-Sepsis. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Septikämie sowie über eine unverzügliche ärztliche Behandlung informiert werden.

Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Pharmazeutische Angaben

Liste der sonstigen Bestandteile

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80, Arginin, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei der Verdünnung sollte als Verdünnungsmittel nur Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) verwendet werden.

Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit für von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 18 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C und bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

Die Dauer der Haltbarkeit von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 30 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel ist im Kühlschrank zu lagern (2°C – 8°C) und darf nicht eingefroren werden. Ultomiris ist zudem in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang II des EPAR (2) handelt es sich bei Ravulizumab um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich vor der Markteinführung von Ultomiris mit den zuständigen nationalen Behörden der einzelnen Mitgliedstaaten über Inhalt und Format des Programms hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und andere Aspekte des Programms – abzustimmen.

Das Programm hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes zielt auf die Schulung und Anleitung von Ärzten/Patienten in Hinblick auf Erkennung engmaschiger Überwachung und/oder ein ordnungsgemäßes Management von ausgewählten Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit Ultomiris.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, alle Ärzte und Patienten, die Ultomiris voraussichtlich verschreiben, ausgeben und anwenden, Zugang zu folgenden über Fachverbände vertriebene Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten:

- Schulungsmaterialien für Ärzte

- Informationspaket für Patienten

Die Schulungsmaterialien für Ärzte müssen enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Eine Richtlinie für Ärzte

Die Richtlinie für Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Infektionen und Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko für Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Alle Patienten müssen auf Anzeichen für Meningitis überwacht werden.
- Die Notwendigkeit einer Impfung von Patienten gegen *N. meningitidis* zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Ravulizumab und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität und Ratschläge zur Überwachung nach der Infusion.
- Das Risiko einer Entwicklung von Antikörpern gegen Ravulizumab.
- Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition während der Schwangerschaft vor. Ravulizumab sollte Schwangeren nur gegeben werden, wenn es eindeutig erforderlich ist. Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach. Während der Behandlung und bis zu acht Monate danach darf nicht gestillt werden
- Risiko für eine schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab und bei einer Verzögerung bei der Verabreichung, die damit verbundenen Kriterien, die erforderliche Überwachung nach der Behandlung und Empfehlungen für das Management.
- Die Notwendigkeit, die Patienten zu informieren und sicherzustellen, dass diese die Informationen verstanden haben:
 - Das Risiko einer Behandlung mit Ravulizumab (einschließlich der potenziellen Risiken für schwere Infektionen
 - Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
 - Die Richtlinien für Patienten und deren Inhalt

- Die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird
- Die Notwendigkeit von Impfungen/einer Antibiotikaphylaxe vor der Behandlung

Das Informationspaket für Patienten muss enthalten:

- Packungsbeilage
- Eine Richtlinie für Patienten
- Eine Patientenkarte

Die Richtlinie für Patienten muss die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, Immunogenität, schwere Infektionen, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko von Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und die Notwendigkeit, dringend einen Arzt zu konsultieren.
- Die Patientenkarte und die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem behandelnden medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird.
- Die Notwendigkeit einer Meningokokken-Impfung vor der Behandlung und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität mit Ravulizumab, einschließlich Anaphylaxie, und die Notwendigkeit der klinischen Überwachung nach der Infusion.
- Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach, und dass während der Behandlung und bis zu acht Monate danach nicht gestillt werden darf.

Die Patientenkarte muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion
- Der Warnhinweis, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten

- Information, dass der Patient Ravulizumab erhält
- Kontaktdaten, unter denen medizinisches Fachpersonal weitere Informationen erhält

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährlich Erinnerungsschreiben an die behandelnden Ärzte oder bestellenden Apotheker verschicken, damit diese die Notwendigkeit einer (Nach-)Impfung gegen *Neisseria meningitidis* ihrer mit Ravulizumab behandelten Patienten überprüfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, ein System für einen kontrollierten Arzneimittel-Vertrieb etabliert ist, das über das Maß von routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus geht. Vor der Ausgabe des Produktes müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Vorlage einer schriftlichen Bestätigung über die Impfung des Patienten gegen alle vorhandenen Meningokokken-Serotypen von *N. meningitidis* und/oder einer prophylaktischen Antibiotikabehandlung entsprechend der nationalen Impfleitlinie.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung entstammen dem Risk-Management-Plan (3).

Wichtige Risiken und fehlende Informationen

Wichtige Risiken von Ravulizumab sind solche Risiken, die spezielle Risikomanagement Maßnahmen erforderlich machen, um das Risiko zur sicheren Anwendung weiter zu untersuchen oder zu minimieren (siehe Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29). Wichtige Risiken können identifizierte oder potenzielle Risiken sein. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die es einen ausreichenden Nachweis eines Zusammenhangs mit der Anwendung von Ravulizumab gibt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels auf Basis verfügbarer Daten möglich erscheint, dieser Zusammenhang jedoch nicht endgültig hergestellt ist und einer weiterführenden Evaluation bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des

Arzneimittels, die aktuell fehlen und noch gesammelt werden müssen (z.B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels) (siehe Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29).

Tabelle 3-28: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Meningokokkeninfektion
Wichtige potenzielle Risiken	• Immunogenität • Schwerwiegende Infektionen
Fehlende Informationen	• Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

Tabelle 3-29: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Identifizierte Risiken: Meningokokkeninfektion	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses wichtige identifizierte Risiko basiert auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab, Befunden aus dem klinischen Entwicklungsprogramm für Ravulizumab und der Langzeiterfahrung mit Eculizumab (Soliris®). Der Zusammenhang zwischen Zuständen eines terminalen Komplement-Komponenten-Mangels und (schwerwiegenden) durch <i>N. meningitidis</i> verursachten Infektionen ist sicher etabliert und anhand von wissenschaftlicher Literatur nachgewiesen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Haupttrisikofaktoren für diese Infektionen beinhalten: • Genetischer Mangel oder therapeutische Inhibition vom terminalen Komplement • Keine kommerzielle Verfügbarkeit von Impfstoffen gegen bestimmte Meningokokken-Serotypen • (Teilweise) Resistenz eines Meningokokken-Stamms gegen prophylaktische Antibiotika • Fachkräfte, die in einem Umfeld mit größerem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen tätig sind • Wissenschaftliches, industrielles und klinisches Laborpersonal, welches routinemäßig <i>N. meningitidis</i> ausgesetzt ist • Militärisches Personal während der Rekrutenausbildung (militärisches Personal kann einem erhöhten Risiko für eine Meningokokkeninfektion ausgesetzt sein, wenn es in unmittelbarer Nähe untergebracht ist) • Arbeiter in Kindertagesstätten • Leben auf einem universitären Campus • Reisen in endemische Gebiete für Meningokokken-Meningitis (z.B. Indien, subsaharisches Afrika, Pilgerreise nach Saudi-Arabien für die Hajj)
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 <i>Empfehlungen für Impfungen/Antibiotika-Prophylaxe in Abschnitt</i>

	4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage Anzeichen und Symptome von Meningokokkeninfektionen, die in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage aufgelistet sind Eingeschränkte ärztliche Verschreibung <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien • gMG-Leitfaden für Ärzte • gMG-Informationsbroschüre für Patienten • Patientenkarte Kontrollierte Abgabe Erinnerung zur Auffrischungsimpfung
Potenzielles Risiko: Immunogenität	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses potenzielle Risiko basiert auf dem bekannten Potenzial aller Arzneimittel und auf dem Klasseneffekt aller therapeutischer Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Für die Entwicklung von Immunogenität wurden bislang keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4 <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien gMG-Leitfaden für Ärzte gMG-Informationsbroschüre für Patienten
Potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses Risiko beruht auf dem Wirkungsmechanismus von Ravulizumab und der Erfahrung mit der Anwendung von Soliris® (Eculizumab). Da die Relevanz von schweren Infektionen für die Therapie mit Ravulizumab nicht in klinischen Studien bestätigt wurde, bleibt dies ein potenzielles Risiko
Risikofaktoren und Risikogruppen	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten (z.B. langfristige Verwendung von Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva bei Patienten mit gMG).
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4 Empfehlungen für die Impfung von pädiatrischen Patienten gegen <i>Haemophilus influenzae</i> und Pneumokokken in Abschnitt 4.4 und Packungsbeilage Abschnitt 2. <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien gMG-Leitfaden für Ärzte gMG-Informationsbroschüre für Patienten
Fehlende Informationen: Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.6

	und 5.3 Packungsbeilage, Abschnitt 2 Empfehlungen zur Verhütung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien gMG-Leitfaden für Ärzte gMG-Informationsbroschüre für Patienten
--	---

Entwicklungsplan nach Zulassung

Es gibt keine weiteren Studien, die Bedingungen der Zulassung oder spezifische Auflagen für Ravulizumab sind.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden der Fachinformation, dem Risk-Management-Plan entnommen (1, 3) Anhang IIC wurde dem aktuell verfügbaren EPAR (29.04.2022) entnommen (2). Dieser Abschnitt des EPAR wird mit der aktualisierten Version zur Zulassung von Ravulizumab im Anwendungsgebiet gMG voraussichtlich nicht geändert.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris®. 2022.
2. European Medicines Agency. Ultomiris, Ravulizumab: EPAR Product Information. Stand: 29.04.2022.
3. Alexion Europe SAS. EU-Risk Management Plan for ULTOMIRIS (Ravulizumab) 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vorbereitung der Infusionslösung und intravenöse Infusion	Nur zur intravenösen Infusion. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen. Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden. Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml-Durchstechflaschen (100 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der	Ja

		Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben. Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 22 bis 194 Minuten (0,4 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben. (Fachinformation, Abschnitt 4.2)	
2	Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels	Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Impfung und antibiotische Prophylaxe gegen schwere Meningokokkeninfektionen	Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der	Ja

		Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht. Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten- Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	
4	Aufrechterhaltung des vollständigen Impfstatus	Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Überwachung nach Impfung	Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Umgang mit Infusionsreaktionen	Bei Fällen von Infusionsreaktionen und Anzeichen einer	Ja

		kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ravulizumab-Infusion unterbrochen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	
--	--	---	--

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation entspricht September 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Ravulizumab zu seiner Anwendung angeführt sind, sind im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2022/Q3 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z.B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris®. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2022. 2022.