



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2023047538

Datum 12 december 2023  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel ravulizumab (Ultomiris®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

E. de Groot  
warcg@zinl.nl

**Onze referentie**

2023047538

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van het geneesmiddel ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde Myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam.

Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van ravulizumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen, waarbij ravulizumab voor alle toekomstige indicaties is uitgesloten.

Geregistreerde indicatie:

Ravulizumab is voor meerdere indicaties geregistreerd; het Zorginstituut heeft u eerder geadviseerd over de indicaties paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) en atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS).

Ravulizumab (Ultomiris®) is inmiddels ook geïndiceerd als aanvullende standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor aanvullende standaardtherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met *refractaire* gMG die positief zijn voor het AChR-antilichaam.

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat ravulizumab voor bovengenoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutisch gelijke waarde. Het Zorginstituut adviseert u om ravulizumab (Ultomiris®) voor de genoemde indicatie op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs voor een behandeling met ravulizumab na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van een behandeling met eculizumab. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket (ACP) in het algemeen aan het Zorginstituut heeft geadviseerd dat de prijs van een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn. Daarnaast leidt deze indicatie uitbreiding van ravulizumab tot een grotere afzetmarkt en meer volume.

Daarom zou de onderhandelde prijs van ravulizumab bij al eerder onderhandelde indicaties het vertrekpunt moeten zijn, omdat indicatie uitbreidingen in het algemeen niet gepaard moeten gaan met prijsstijgingen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

**Datum**  
12 december 2023

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie.

**Onze referentie**  
2023047538

Het Zorginstituut heeft ravulizumab beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk, de budgetimpact, en kosteneffectiviteit; en de Adviescommissie Pakket (ACP) is geconsulteerd voor de maatschappelijke weging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Stand van de Wetenschap en Praktijk*

Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Spierzwakte bij patiënten met MG uit zich op verschillende manieren gedurende de tijd. Bij oculaire MG, wat vooral in het begin van de ziekte voorkomt, zijn de oogspieren aangetast. Hierdoor kan een asymmetrische hangend bovenooglid en/of dubbel zicht ontstaan. Bij gMG zijn spiergroepen in het hoofd, de nek, de romp, en/of ledematen aangetast. Betrokkenheid van de ademhalingsspieren kan resulteren in respiratoire insufficiëntie. Dit wordt een myasthene crisis genoemd en komt voor bij ongeveer 15% van de patiënten met MG, vooral in de eerste jaren van de aandoening. Hoewel patiënten met MG over het algemeen een normale levensverwachting hebben, is een myasthene crisis een levensbedreigende exacerbatie van MG die soms fataal kan zijn.

De gunstige en ongunstige effecten van ravulizumab voor de geregistreerde indicatie zijn onderzocht in de CHAMPION-MG studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie in 175 patiënten. De REGAIN studie, eveneens een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie onderzocht het effect van

---

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren.

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke

eculizumab bij deze patiënten. Omdat er geen directe vergelijkende studie ten opzichte van eculizumab beschikbaar is, was er de noodzaak tot het maken van een indirecte vergelijking. Op basis van de gunstige en ongunstige effecten wordt de werkzaamheid van ravulizumab gelijk geacht aan eculizumab.

Eculizumab wordt in de Nederlandse praktijk alleen voorgeschreven na goedkeuring door een indicatiecommissie. Hierbij worden start en stop criteria toegepast die waarborgen dat alleen behandeld wordt als er klinisch relevante resultaten behaald worden. Bij opname in het pakket zal ravulizumab op dezelfde manier voorgeschreven gaan worden.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 december 2023

**Onze referentie**  
2023047538

Ravulizumab is een aangepaste variant van eculizumab, waardoor de halfwaardetijd in het lichaam langer is. Dit maakt een lagere toedieningsfrequentie mogelijk. Hierdoor is ravulizumab mogelijk gebruiksvriendelijker dan eculizumab, wat van waarde kan zijn voor patiënten.

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke therapeutische waarde van ravulizumab ten opzichte van de standaardbehandeling heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse beoordeeld. Er is door het Zorginstituut ook geen kosteneffectiviteitsanalyse van eculizumab bij deze indicatie uitgevoerd waardoor niet bekend is wat een kosteneffectieve prijs zou zijn in Nederland.

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 13 patiënten per jaar met ravulizumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen op basis van de lijstprijs uit op €316.181. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 4.7 miljoen in het derde jaar. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van eculizumab leidt dit mogelijk tot besparingen van €1 miljoen in jaar 3 op basis van de lijstprijs. Er bestaat onzekerheid over de daadwerkelijke omvang van de mogelijke besparingen omdat niet openbaar is wat de prijskorting is op eculizumab. Daarnaast bestaat er onzekerheid over de groei van de patiënten aantallen. Ook is geen rekening gehouden met de mogelijke besparing ten gevolge van de verminderde behandelfrequentie en dosering met eculizumab in de praktijk in verband met de afspraken in het weesgeneesmiddel arrangement voor eculizumab voor behandeling van gMG.

#### **Passende Zorg**

##### *Gepast gebruik afspraken*

Om gepaste inzet van ravulizumab te waarborgen dienen gepast gebruik afspraken te worden gemaakt. Het vigerende arrangement van eculizumab dient hiervoor te worden aangepast.

#### **Eindconclusie:**

Uitgaande van het gegeven dat eculizumab nu vergoede zorg is en middels gepast gebruik afspraken voor een selecte groep wordt ingezet en ravulizumab en eculizumab vergelijkbare effectiviteit hebben, waarbij ravulizumab met een lagere frequentie kan worden gedoseerd, adviseer ik u ravulizumab in het pakket op te nemen. Echter, het Zorginstituut adviseert u om ravulizumab alleen op te nemen in het pakket wanneer én de nettoprijs voor een behandeling met ravulizumab na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van een behandeling met eculizumab én wanneer het vigerende arrangement wordt aangepast met toevoeging van ravulizumab.

Ravulizumab is een aangepaste versie van eculizumab met een therapeutisch gelijke waarde. Omdat ravulizumab een gelijke waarde heeft met eculizumab, mag ravulizumab niet meer kosten dan eculizumab. Hierbij dient meegewogen te worden dat de introductie van toekomstige biosimilars van eculizumab mogelijk leiden tot een prijsdaling van eculizumab. Deze prijsdaling zou ook effect moeten hebben op de prijs van ravulizumab, zodat ook in de toekomst ravulizumab niet meer kost dan eculizumab. Heronderhandeling op het moment van introductie van biosimilars zou overwogen moeten worden om deze prijsdaling te bevorderen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 december 2023

**Onze referentie**  
2023047538

Indicatieuitbreidingen leiden tot een grotere afzetmarkt en meer volume. Daarom zou de onderhandelde prijs van ravulizumab bij al eerder onderhandelde indicaties het vertrekpunt moeten zijn, omdat indicatieuitbreidingen in dit geval niet gepaard zouden moeten gaan met prijsstijgingen. Ook komen er mogelijk nog meer indicatieuitbreidingen aan voor ravulizumab, dit zou ook een rol moeten spelen bij de prijsonderhandeling.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:  
ACP advies  
FT rapport  
BIA

2023046840

**ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 10 november 2023 gesproken over de vraag of ravulizumab bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

**Inspraak**

Tijdens de vergadering heeft de fabrikant Alexion gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder is een samenvatting van deze inspraak opgenomen.

*"De inspreker licht toe dat Myasthenia Gravis een invaliderende, chronische auto-immuun ziekte is met een grote impact op dagelijkse activiteiten en sociale interacties. Vroege en gepaste inzet van ravulizumab kan leiden tot een reductie van het verlies van functies en aftakeling. Naast besparing op geneesmiddelenkosten, is ook een besparing te verwachten op medische verrichtingen, reiskosten, personeelsinzet en tijd van mantelzorgers. Tijdsbesparing voor patiënten en diens mantelzorgers zal van grote waarde zijn, i.p.v. 26 keer per jaar nog maar 6 keer per jaar naar het ziekenhuis."*

Op verzoek van de commissie heeft een arts, die veel van de patiënten waar het hier om gaat behandelt, namens de beroepsgroep tijdens de vergadering een aantal vragen van de commissieleden beantwoord. Deze heeft toegelicht dat er in Nederland ongeveer 2500-3000 patiënten zijn met Myasthenia Gravis (MG), waarvan 10-15% refractair. Hij vindt het lastig om te verklaren waarom het aantal behandelde patiënten met eculizumab achterloopt op de verwachting. Mogelijke verklaringen zijn: onbekendheid met de behandeling, strenge voorwaarden om in aanmerking te komen voor eculizumab, belasting van de behandeling (elke twee weken naar het ziekenhuis), een deel van de patiënten ontvangt in kader van onderzoek een ander middel en het feit dat men terughoudend is met het voorschrijven van dure geneesmiddelen. De arts verwacht dat de middelen die eraan zitten te komen, qua effectiviteit redelijk vergelijkbaar zijn met eculizumab en ravulizumab. De indicatie van deze nieuwe middelen is wellicht wel wat ruimer. Eén van de middelen betreft een subcutane toepassing, wat de gebruiksvriendelijkheid verder zou kunnen verhogen. Op dit moment wordt eculizumab in het ziekenhuis toegediend, maar dat zou in theorie ook in de thuissituatie kunnen. De behandeling beschouwt de inspreker niet als heel belastend.

**Advies**

Vertrekpunt van de discussie in de commissie is dat:

- ravulizumab qua effectiviteit vergelijkbaar is aan de standaardbehandeling met eculizumab, maar dat er wel sprake is van een groter gebruiksgemak voor de patiënt.

- er vanwege de gelijke waarde geen kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd.
- de kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling ook niet bekend is, omdat die niet door het Zorginstituut is beoordeeld.
- bekend is dat voor eculizumab een prijsarrangement is afgesloten naar aanleiding van pakketadviezen over o.a. de indicatie PNH (prijsreductie van 90% geadviseerd).
- er recent biosimilars zijn geregistreerd voor eculizumab voor de indicatie PNH. De verwachting is dat deze over vier jaar mogelijk ook beschikbaar zullen komen voor MG.
- er op korte termijn nog twee nieuwe geneesmiddelen aan zitten te komen voor deze indicatie namelijk efgartigimod (registratie 2022) en zilucoplan (positieve opinie 2023).
- de budgetimpact onzeker is, omdat de onderhandelde prijs van eculizumab niet openbaar is en ook het aantal patiënten dat met ravulizumab behandeld zal gaan worden onzeker is. Ook is de budgetimpact onzeker omdat op dit moment onduidelijk is wat de behandelingsfrequentie en dosering met eculizumab in de praktijk is.
- de prijs per patiënt per jaar (gebaseerd op openbare prijzen) is zeer hoog, zowel voor de standaardbehandeling (€384.589) als van ravulizumab (€316.181).

Tijdens de discussie zijn de volgende argumenten gewogen.

- De commissie heeft met veel onzekerheden te maken (kosteneffectiviteit, budgetimpact, onbekende prijs vergelijkende behandeling) wat advisering complex maakt. Zo is onbekend wat de kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling met eculizumab is.
- De commissie ziet de meerwaarde van een lagere behandelingsfrequentie voor de patiënt. In termen van QALY's acht de commissie de QALY-winst echter zeer gering, wat niet wil zeggen dat het niet betekenisvol is voor de patiënt. Ravulizumab werkt echter niet beter dan eculizumab.
- De mogelijke komst van biosimilars en concurrerende middelen op de relatief korte termijn dient meegewogen te worden bij de prijsonderhandeling. Herbeoordeling dan wel heronderhandeling op het moment dat de biosimilars beschikbaar komen, is aangewezen. De commissie wil namelijk wel deze concurrentiemogelijkheden die op termijn gaan ontstaan benutten.
- Ook de onzekerheid over het aantal patiënten is van belang. Mogelijk dat het aantal in werkelijkheid hoger zal liggen, ook omdat een deel van de patiënten nu potentieel afziet van behandeling met eculizumab vanwege de belasting van deze behandeling.
- Het betreft een indicatie-uitbreiding en er lopen ook nog onderzoeken naar ravulizumab bij andere indicaties. In geval van een indicatie-uitbreiding is de commissie kritisch over de prijs omdat het de vraag is of de inspanningen voor het ontwikkelen en op de markt brengen van ravulizumab in dat geval wel zo hoog zijn geweest om een dergelijk hoge prijs te rechtvaardigen. Dat er mogelijk nog indicatie-uitbreidingen aan zitten te komen is van belang bij het soort of de duur van de prijsonderhandeling.

Alles overwegende adviseert de commissie om ravulizumab niet op te nemen in de basisverzekering tenzij er een forse prijsreductie behaald wordt. Daarbij is het uitgangspunt dat de prijs in ieder geval niet hoger mag zijn dan de daadwerkelijke prijs die nu per patiënt per jaar wordt betaald voor de behandeling van gMG patiënten met eculizumab. Daarbij blijft nog steeds onduidelijk in hoeverre de huidige behandeling met eculizumab voor deze indicatie kosteneffectief is omdat de onderhandelde prijs niet bekend is. De commissie tast hierover dus in het duister, en wil graag voorkomen dat (nog) een behandeling met een ongunstige kosteneffectiviteit instroomt in het basispakket. Bij het prijsarrangement dient rekening te worden gehouden met de mogelijke komst van biosimilars voor eculizumab, met de komst van concurrerende middelen en met de komst van mogelijke indicatie-uitbreidingen voor ravulizumab. Indien hiermee geen rekening wordt gehouden in het prijsarrangement, is heronderhandeling aangewezen op het moment dat biosimilars voor eculizumab of dat concurrerende middelen beschikbaar komen voor deze indicatie. Ook dient heronderhandeling overwogen te worden op het moment dat blijkt dat het aantal behandelde patiënten aanzienlijk hoger ligt dan begroot.

Tot slot complimenteert de commissie het veld dat er reeds een weesgeneesmiddelen-

arrangement bestaat voor eculizumab, waarin kritisch wordt gekeken welke patiënten voor behandeling in aanmerking komen en hoe de doelmatigheid kan worden vergroot. Indien ravulizumab na prijsonderhandeling wordt opgenomen in de basisverzekering, is uitbreiding van het huidige weesgeneesmiddelen-arrangement aangewezen. Ook voor ravulizumab zijn namelijk strikte gepast gebruik afspraken van belang. Ook acht de commissie het belangrijk om het aantal patiënten dat in de praktijk behandeld wordt met ravulizumab te monitoren. De commissie wijst er ten slotte op dat, indien onderhandelingen over de prijs van ravulizumab op het moment dat biosimilars beschikbaar komen niet succesvol zijn, patiënten en beroepsgroep rekening zullen moeten houden dat de voorkeur zal moeten worden gegeven aan een biosimilar die mogelijk vaker moet worden toegediend.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport ravulizumab  
(Ultomiris®) bij de behandeling van  
volwassen patiënten met refractaire  
gegeneraliseerde myasthenia gravis die  
positief zijn voor het anti-  
acetylcholinereceptor-antilichaam

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 4 september 2023  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2023012982
Volgnummer	2023030947
	Dhr. dr. E. de Groot warcg@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 30

3.6 Toepasbaarheid 30

3.7 Gebruiksgemak 30

#### **4 Eindbeoordeling 31**

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 31

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33**

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 35**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 36**

### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 38**

### **Bijlage 4: Baselinetabel<sup>[15, 17]</sup> 39**

### **Bijlage 5: Beoordeling risico op bias 40**

### **Bijlage 6: GRADE *evidence*-profiel 41**

### **Literatuur 45**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
AChR	Acetylcholinereceptor
aHUS	Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHO	Chineeshamsterovarium
EMA	Europees Geneesmiddelenbureau ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European public assessment report</i>
FcRn	Neonatale Fc-receptor
gMG	Gegeneraliseerde myasthenia gravis
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IgG1	Immunoglobuline G1
IVIg	Intraveneus immunoglobuline
MAC	<i>Membrane attack complex</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil ( <i>minimal clinically important difference</i> )
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	<i>MG Activities of Daily Living</i>
MGC	MG-composiet
MGFA	<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
MGFA-PIS	<i>MGFA Post Intervention System</i>
MGII	<i>MG Impairment Index</i>
MG-QOL15	<i>MG Quality of Life 15-items</i>
MuSK	Spierspecifieke kinase ( <i>muscle-specific kinase</i> )
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrumaandoening
OLE	Openlabelextensie
PE	Plasmawisseling ( <i>plasma exchange</i> )
PNH	Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie
PP	Plasmaferese ( <i>plasmapheresis</i> )
QMG	<i>Quantitative MG</i>
RR	Relatief risico ( <i>risk ratio</i> )
SEM	Standaardfout van het gemiddelde ( <i>standard error of the mean</i> )
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil ( <i>standardised mean difference</i> )
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken ( <i>summary of product characteristics</i> )



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam. Ravulizumab is daarbij vergeleken met eculizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid, en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van ravulizumab versus eculizumab bij patiënten met refractaire gMG met anti-AChR-antistoffen zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de CHAMPION-MG en REGAIN-studie. In de CHAMPION-MG studie, waarin ravulizumab wordt vergeleken met placebo, zijn ook patiënten geïncludeerd die niet refractair zijn. De REGAIN-studie heeft alleen refractaire patiënten geïncludeerd en betreft dus een ernstigere, zwaarder behandelde populatie.

Zowel ravulizumab als eculizumab resulteren in een verlaging van de door de patiënt beoordeelde *MG Activities of Daily Living* (MG-ADL)-score, hoewel dit effect op groepsniveau waarschijnlijk niet klinisch relevant is. Ravulizumab en eculizumab geven beide een verlaging van de door de behandelaar beoordeelde *Quantitative MG* (QMG)-score, maar alleen voor eculizumab is deze verlaging mogelijk klinisch relevant. Ravulizumab heeft mogelijk geen effect op de kwaliteit van leven, gemeten met de *MG Quality of Life 15-items revised* (MG-QOL15r)-score. Eculizumab heeft mogelijk een effect op de verlaging van de MG-QOL15r-score, maar dit bewijs is van lage kwaliteit. Ravulizumab lijkt een gunstiger effect te hebben op het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met eculizumab. De effecten van ravulizumab en eculizumab houden aan over een langere termijn van minimaal 60 weken.

Het effect van zowel ravulizumab als eculizumab ten opzichte van placebo is op groepsniveau beperkt. Op individueel niveau is er bij een groot aantal patiënten wel een klinisch relevant effect te zien van ravulizumab en eculizumab ten opzichte van placebo, zowel wanneer beoordeeld door de patiënt (MG-ADL) als door de behandelaar (QMG). Eculizumab wordt momenteel alleen voorgeschreven na goedkeuring door een indicatiecommissie. Ravulizumab zal op dezelfde manier voorgeschreven gaan worden. Gepast gebruik van ravulizumab aan de hand van de stop- en startcriteria van deze commissie kan bijdragen aan een hogere effectiviteit in de praktijk. Ravulizumab heeft een lagere toedieningsfrequentie en is dus gebruiksvriendelijker dan eculizumab. Dit kan van waarde kan zijn voor patiënten die vanwege hun chronische ziekte verschillende andere behandelingen ondergaan. Gekeken naar de gunstige effecten, de ongunstige effecten en de gebruiksvriendelijkheid wordt ravulizumab gelijk geacht aan eculizumab..

Ravulizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 11 september 2023.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van ravulizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### *Stofnaam<sup>[1]</sup>*

Ravulizumab (Ultomiris®) is beschikbaar als 300 mg/3 ml of 1100 mg/11 ml concentraten voor oplossing voor infusie. Tevens bestaat er een 300 mg/30 ml concentraat voor oplossing voor infusie, maar deze wordt in Nederland niet meer op de markt gebracht omdat de twee eerder genoemde toedieningsvormen een kortere infusieduur mogelijk maken.

### *Geregistreerde indicatie<sup>[1]</sup>*

Ravulizumab is geïndiceerd als aanvullende standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief zijn voor het AChR-antilichaam.

### *Claim van de registratiehouder*

Ravulizumab heeft een therapeutisch gelijke waarde aan eculizumab als aanvullende standaardtherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met **refractaire** gMG die positief zijn voor het AChR-antilichaam.

### *Doseringsadvies<sup>[1]</sup>*

Het aanbevolen doseringsschema bestaat uit een oplaaddosis gevolgd door een onderhoudsdosering, toegediend door middel van intraveneuze infusie. De toe te dienen doses zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, zoals weergegeven in Tabel 1. Voor volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) dienen onderhoudsdoses eenmaal per 8 weken te worden toegediend, te beginnen 2 weken na toediening van de oplaaddosis.

Het toedieningsschema mag af en toe met  $\pm 7$  dagen afwijken van de geplande infusiedag (met uitzondering van de eerste onderhoudsdosis ravulizumab), maar de volgende dosis dient weer volgens het oorspronkelijke schema te worden toegediend.

Bij patiënten die overschakelen van eculizumab op ravulizumab dient de oplaaddosis ravulizumab te worden toegediend 2 weken na de laatste infusie van eculizumab; onderhoudsdoses worden vervolgens eenmaal per 8 weken toegediend, te beginnen 2 weken na toediening van de oplaaddosis, zoals weergegeven in Tabel 1.

**Tabel 1. Gewichtsafhankelijk doseringsschema ravulizumab voor volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan of gelijk aan 40 kg**

Lichaamsgewicht (kg)	Oplaaddosis (mg)	Onderhoudsdosis (mg)*	Doseringsinterval
$\geq 40$ tot $< 60$	2400	3000	Om de 8 weken
$\geq 60$ tot $< 100$	2700	3300	Om de 8 weken
$\geq 100$	3000	3600	Om de 8 weken

\*De eerste onderhoudsdosis wordt 2 weken na de oplaaddosis toegediend.

Het is gebleken dat plasmawisseling (PE), plasmaferese (PP) en intraveneus immunoglobuline (IVIg) de serumconcentratie van ravulizumab verlagen. Een aanvullende dosis ravulizumab is vereist bij PE, PP of IVIg (Tabel 2).

**Tabel 2. Aanvullende dosis ravulizumab na PP, PE of IVIg**

Lichaamsgewicht (kg)	Recentste dosis ravulizumab (mg)	Aanvullende dosis (mg) na elke interventie met PE of PP	Aanvullende dosis (mg) na voltooiing van een IVIg-cyclus
≥ 40 tot < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 tot < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Tijdstip voor aanvullende dosis ravulizumab		Binnen 4 uur na elke interventie met PE of PP	Binnen 4 uur na voltooiing van een IVIg-cyclus

IVIg, intraveneus immunoglobuline; PE, plasmawisseling; PP, plasmaferese

**Samenstelling<sup>[1]</sup>**

Ultomiris® is een formulering van ravulizumab geproduceerd in celkweek van chineeshamsterovariumcellen (CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Na verdunning van de 300 mg/3 ml en 1100 mg/11 ml concentraten voor oplossing voor infusie bedraagt de eindconcentratie 50 mg/ml.

**Werkingsmechanisme<sup>[1]</sup>**

Ravulizumab is een monoklonaal IgG2/4K-antilichaam dat specifiek bindt aan complementeiwit C5, waardoor het de klieving van dit eiwit tot C5a (het pro-inflammatoire anafylatoxine) en C5b (de initiërende subeenheid van het *membrane attack complex* (MAC of C5b-9)) remt en de vorming van C5b-9 voorkomt. Ravulizumab beschermt de vroege componenten van de complementactivatie die essentieel zijn voor opsonisatie van micro-organismen en voor de klaring van immuuncomplexen.

Ravulizumab is geconstrueerd door vier unieke mutaties in de zware keten van eculizumab te introduceren. Hierdoor wordt de halfwaardetijd van ravulizumab verlengd, waardoor toediening eenmaal per acht weken mogelijk is, vergeleken met iedere twee weken voor eculizumab.

**Bijzonderheden**

Ravulizumab is naast de indicatie uit dit vergoedingsrapport ook geregistreerd voor de behandeling van bepaalde patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) en atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)<sup>[1]</sup>. Op 9 juli 2019 is ravulizumab voor alle toekomstige indicaties in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen geplaatst. Het Zorginstituut heeft in 2021 geconcludeerd dat ravulizumab voor de behandeling van PNH in het basispakket kan worden opgenomen, maar niet voor aHUS<sup>[2]</sup>.

Eculizumab is voor de indicatie gMG niet beoordeeld door het Zorginstituut. In 2023 is voor eculizumab een weesgeneesmiddelenarrangement opgesteld<sup>[3]</sup>.

**1.2 Achtergronden**

**1.2.1 Aandoening**

Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Bij MG zijn er antilichamen aanwezig tegen receptoren op het

postsynaptische membraan van spiercellen. In de meeste gevallen (80-85%) gaat dit om antilichamen tegen de AChR of, minder vaak voorkomend, tegen spierspecifieke kinase (*muscle-specific kinase*, MuSK). Deze antilichamen zorgen via het complementsysteem voor schade en spierzwakte.<sup>[4, 5]</sup>

MG is een heterogene ziekte waarbij patiënten ingedeeld kunnen worden in subgroepen op basis van: (1) leeftijd van eerste symptomen (*juvenile-onset*, ≤18 jaar; *early-onset*, 19-50 jaar; *late-onset*, >50 jaar); (2) aanwezigheid van thymoom; (3) betrokken antilichamen; en (4) klinisch fenotype (oculaire of gegeneraliseerde myasthenia gravis).<sup>[4]</sup>

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

Spierzwakte bij patiënten met MG uit zich op verschillende manieren gedurende de tijd. Bij oculaire MG, wat vooral in het begin van de ziekte voorkomt, zijn de oogspieren aangetast. Hierdoor ontstaan asymmetrische ptosis (hangend bovenooglid) en dubbel zien. Bij gMG zijn spiergroepen in het hoofd, de nek, de romp, en/of ledematen aangetast. Dit kan tot verschillende symptomen leiden: dysartrie (spraakstoornis), stemproblemen, of schorheid; problemen met kauwen en slikken; verminderde gezichtsuitdrukking; spiervermoeidheid en/of zwakte van de ledematen, dijen, en heupen; of betrokkenheid van de ademhalingsspieren. Dit laatste kan resulteren in respiratoire insufficiëntie. Dit wordt een myasthene crisis genoemd en komt voor bij ongeveer 15% van de patiënten met MG, vooral in de eerste jaren van de aandoening. Hoewel patiënten met MG over het algemeen een normale levensverwachting hebben, is een myasthene crisis een levensbedreigende exacerbatie van MG die soms fataal kan zijn.<sup>[4]</sup>

Binnen 6 maanden tot 1 jaar na het ontstaan van de eerste (vaak oculaire) symptomen ontwikkelt 17-50% van de patiënten gegeneraliseerde ziekte, binnen 2 jaar 61-85%, en 16% van de patiënten krijgt nog na deze periode gMG. Generalisatie van MG komt vaker voor bij patiënten met anti-AChR-antilichamen.<sup>[4]</sup>

Patiënten met MG worden ingedeeld aan de hand van de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-classificatie (Tabel 3). Deze classificatie is gebaseerd op klinische symptomen en ernst van de ziekte en kan een indicatie geven van de prognose of therapierespons.<sup>[6]</sup>

Tabel 3. Klinische classificatie van MG volgens MGFA<sup>[6]</sup>

<b>Klasse</b>	<b>Beschrijving</b>
<b>I</b>	Oculaire spierzwakte; kan ook zwakte van oogsluiting hebben. Alle andere spierkracht is normaal.
<b>II</b>	<b>Milde</b> zwakte die andere spieren dan oogspieren aantast; kan ook oculaire spierzwakte van welke ernst dan ook hebben.
<i>IIa</i>	<i>Voornamelijk van invloed op ledematen, axiale spieren, of beide. Kan ook minder betrokkenheid hebben van orofaryngeale spieren.</i>
<i>IIb</i>	<i>Voornamelijk van invloed op orofaryngeale spieren, ademhalingsspieren, of beide. Kan ook minder of gelijke betrokkenheid hebben van ledematen, axiale spieren, of beide.</i>
<b>III</b>	<b>Matige</b> zwakte die andere spieren dan oogspieren aantast; kan ook oculaire spierzwakte van welke ernst dan ook hebben.
<i>IIIa</i>	<i>Voornamelijk van invloed op ledematen, axiale spieren, of beide. Kan ook minder betrokkenheid hebben van orofaryngeale spieren.</i>
<i>IIIb</i>	<i>Voornamelijk van invloed op orofaryngeale spieren, ademhalingsspieren, of beide. Kan ook minder of gelijke betrokkenheid hebben van ledematen, axiale spieren, of beide.</i>

<b>IV</b>	<b>Ernstige</b> zwakte die andere spieren dan oogspieren aantast; kan ook oculaire spierzwakte van welke ernst dan ook hebben.
<i>IVa</i>	<i>Voornamelijk van invloed op ledematen, axiale spieren, of beide. Kan ook minder betrokkenheid hebben van orofaryngeale spieren.</i>
<i>IVb</i>	<i>Voornamelijk van invloed op orofaryngeale spieren, ademhalingsspieren, of beide. Kan ook minder of gelijke betrokkenheid hebben van ledematen, axiale spieren, of beide.</i>
<b>V</b>	Gedefinieerd als <b>intubatie</b> , met of zonder mechanische ventilatie, behalve bij routinematig postoperatief gebruik.
<i>Vb</i>	<i>Gebruik van een voedingssonde zonder intubatie.</i>

MG, myasthenia gravis; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van MG in Nederland is 1-2 per 10.000 inwoners<sup>[7]</sup>. Dit zou overeenkomen met ongeveer 2000 à 3000 patiënten. De incidentie van MG ligt tussen de 10-29 per miljoen/jaar, wat voor Nederland overheen zou komen met 170-439 per jaar<sup>[4]</sup>. In een Nederlands MG-register waren er in 2019 echter slechts 565 MG-patiënten geregistreerd. Het is onduidelijk waar de discrepantie tussen deze getallen precies vandaan komt. In de budgetimpactanalyse wordt hier verder op ingegaan.

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De werkgroep Neuromusculaire ziekten (Spierziektencentrum Nederland) van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie heeft in 2018 de richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis opgesteld aan de hand van de *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis* uit 2016 (met een update uit 2020), recente reviews, en de bestaande protocollen uit de diverse universitaire medische centra<sup>[8]</sup>. De meest recente update van deze richtlijn is van januari 2022<sup>[6]</sup>.

De medicamenteuze behandeling van MG bestaat uit 3 stappen:

1. Symptomatische behandeling met de acetylcholinesteraseremmers pyridostigmine, neostigmine, of distigmine
2. Immunosuppressieve behandeling met corticosteroiden, meestal prednisolon. Vaak wordt hier een corticoïdsparing middel aan toegevoegd gezien de langetermijnbijwerkingen van hoge doses corticosteroiden. De eerste keuze in Nederland is meestal azathioprine. Indien dit onvoldoende verdragen wordt of onvoldoende effect heeft zijn de alternatieven mycofenolaatmofetil, ciclosporine, of methotrexaat.
3. IVIg of PP/PE bij acute exacerbaties van MG

Een subgroep patiënten heeft echter een suboptimale respons, is intolerant voor de behandeling, of heeft ondanks de behandeling chronisch IVIg of PP/PE nodig. Deze patiënten worden beschouwd als refractair. Er bestaan verschillende definities voor refractaire MG in de literatuur en afhankelijk van de definitie die wordt gebruikt, ligt de prevalentie van refractaire MG tussen de 10-20%. De volgende criteria worden vaak gebruikt om refractaire MG te definiëren bij het opzetten van patiëntenpopulaties in klinische studies<sup>[9]</sup>:

1. *Niet adequaat reageren op conventionele therapieën*: patiënten hebben onvoldoende respons op maximaal veilige doses steroïden en ten minste één immunosuppressieve therapie in een adequate dosering en duur.
2. *Onvermogen om immunosuppressiva te verminderen zonder klinische terugval of noodzaak voor voortdurende noodtherapie zoals IVIg of PE*:

hoewel patiënten in eerste instantie kunnen reageren op immunosuppressiva dient de duur van deze therapieën beperkt te worden wegens de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen geassocieerd met langdurig gebruik (vooral bij corticosteroiden).

3. *Ernstige of ondraaglijke bijwerkingen van immunosuppressiva*: een passendere omschrijving voor dit criterium is 'behandelingsintolerant' in plaats van 'behandelingsrefractair'. Aangezien het operationele effect (het onvermogen om MG effectief te behandelen met conventionele immunosuppressieve therapie) hetzelfde is, wordt dit vaak gebruikt als bepalend criterium.
4. *Comorbiditeiten die het gebruik van conventionele middelen beperken*: net als bij het vorige criterium kan dit passender omschreven worden als 'behandelingsintolerant', maar ook hier is het operationele effect identiek aan 'echt' behandelingsrefractair MG.
5. *Frequente myasthene crises, zelfs tijdens therapie*: deze levensbedreigende gebeurtenissen, gekarakteriseerd door ademhalings- of bulbaire zwakte of verlamming, vereisen dringende ziekenhuisopname.

De Nederlandse indicatiecommissie voor eculizumab bij refractaire gMG heeft de volgende definitie voor refractaire MG met anti-AChR-antistoffen:

1. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score  $\geq 6$ .
2. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met IVIg of PP/PE en dit heeft niet geleid tot controle van de MG-symptomen. Voor de volgende medicijnen wordt daarbij uit gegaan van een minimale behandelduur, tenzij bijwerkingen eerder stoppen noodzakelijk maakten:
  - pyridostigmine: minstens voor de duur van 4 weken
  - corticosteroiden: minstens voor de duur van 6 weken
  - niet-steroïde immunosuppressiva: minstens voor de duur van 3 maanden
  - IVIg of PP/PE: minstens 4 keer gegeven in een periode van 12 maanden

Bij patiënten met refractaire MG dient behandeling overwogen te worden met nieuwe, opkomende geneesmiddelen: rituximab, complementremmers, en remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn).<sup>[10, 9, 6]</sup>

#### Rituximab

Rituximab is een chimerisch humaan-muis monoklonaal antilichaam van de immunoglobuline G1 (IgG1)-klasse dat specifiek bindt aan het CD-20-antigeen op B-lymfocyten. Binding van rituximab aan CD20 induceert complementafhankelijke cytolyse of antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. Een review van de beschikbare casestudies naar rituximab laat een gunstig klinisch effect zien bij de behandeling van AChR- en MuSK-MG, maar de beschikbare data suggereren dat MuSK-MG beter reageert op rituximab dan AChR-MG. Wanneer er onvoldoende respons is op behandeling met corticosteroiden en conventionele immunosuppressiva is er volgens de Nederlandse richtlijn een indicatie voor rituximab. Het effect van rituximab treedt meestal pas enkele maanden na de start van de behandeling op.<sup>[6, 9]</sup>

De beroepsgroep geeft aan dat rituximab nauwelijks effectief zou zijn bij chronische ziekte, maar juist wel bij het begin van MG. Wanneer rituximab, vooral bij ernstige

patiënten, naar voren geschoven wordt in de behandeling zou dit een groot effect kunnen hebben op het behandellandschap. Hier moet meer onderzoek naar gedaan worden. Naast rituximab zijn de anti-CD20 monoklonale antilichamen ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, en het anti-CD19 monoklonaal antilichaam inebilizumab in ontwikkeling<sup>[6]</sup>.

#### Complementremmers

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan het complementeiwit C5. Hierdoor wordt de splitsing in C5a en C5b geremd waardoor de activatie van het terminale complement en de vorming van het MAC geblokkeerd worden. Eculizumab is onder andere geregistreerd voor gebruik bij refractaire AChR-MG. Behandeling met eculizumab laat gewoonlijk binnen enkele weken een gunstig klinisch effect zien. Een aanvraag voor behandeling met eculizumab wordt in Nederland behandeld door een indicatiecommissie met leden uit verschillende universitair medisch centra. Ravulizumab en zilucoplan (nog niet geregistreerd) worden ook als complementremmers genoemd in de Nederlandse richtlijn, maar er wordt nog geen specifieke plaats genoemd.<sup>[6, 9]</sup>

#### FcRn-blokkers

De FcRn is aanwezig in het vasculaire epitheel en vervult daar een belangrijke rol bij het metabolisme van circulerend IgG. Door FcRn-blokkers wordt de binding van IgG aan de receptor geblokkeerd, waardoor IgG in de bloedvatwand versneld wordt afgebroken. Het effect hiervan is vergelijkbaar met dat van plasmaferese. Momenteel zijn verschillende FcRn-blokkers in klinische ontwikkeling: efgartigimod alfa, rozanilixizumab, nipocalimab (M281), en batoclimab (RVT-1401). Geen van deze middelen wordt nog in Nederland vergoed.<sup>[6]</sup>

Voor patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het AChR-antilichaam is volgens de Nederlandse richtlijn momenteel de behandeling eculizumab. De andere complementremmers en de FcRn-blokkers zijn nog niet geregistreerd of worden nog niet vergoed. Op basis hiervan zal ravulizumab in dit dossier vergeleken worden met eculizumab.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet ravulizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 4. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam.  De definitie van refractair is zoals omschreven in onderdeel 1.2.4 van dit rapport: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score <math>\geq 6</math>.</li> <li>2. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met IVIg of PP/PE en dit heeft niet geleid tot controle van de MG-symptomen.</li> </ol>
Interventie	Ravulizumab
Controle-interventie	Eculizumab
Cruciale uitkomsten	<p><i>Gunstige effecten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiëntgerapporteerde uitkomstmaat (MG-ADL)</li> <li>• Objectieve maat (QMG)</li> <li>• Maat voor de kwaliteit van leven (MG-QOL15r)</li> <li>• Composietmaat (MGC of MGII)</li> </ul> <p><i>Ongunstige effecten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten</li> <li>• Stakers als gevolg van ongunstige effecten</li> </ul>
Relevante follow-upduur	GMG is een chronische aandoening waarvoor patiënten doorgaans levenslang behandeld worden. Een follow-upduur van 12 maanden is gewenst.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd geblindeerd onderzoek met een controlegroep wenselijk is wegens het gebruik van subjectieve uitkomstmaten en mogelijke voorkeur van de patiënt en behandelaar.

AChR, acetylcholinereceptor; gMG, gegeneraliseerde MG; MG, myasthenia gravis; MG-ADL, MG Activities of Daily Living; MGC, MG Composiet; MGII, MG Impairment Index; MG-QOL15r, MG Quality of Life 15-items; QMG, Quantitative MG

#### 2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Er zijn verschillende MG-specifieke klinische schalen ontwikkeld om de objectieve ziektelast, patiëntgerapporteerde ernst van de symptomen en kwaliteit van leven weer te geven. Tegenwoordig zijn de MG *Activities of Daily Living* (MG-ADL), de

*Quantitative MG (QMG)*, de *MG-composiet (MGC)*, en de *MG Quality of Life 15-items (MG-QOL15(r))* de meest gebruikte gevalideerde schalen in klinische studies. Daarnaast worden onder andere de *MG Impairment Index (MGII)*, het *MGFA Post Intervention System (MGFA-PIS)*, de *Neuro-QOL Fatigue*, en de *Chalder Fatigue Scale* gebruikt bij MG.<sup>[11]</sup>

De heterogene aard van de symptomen van MG bemoeilijkt het meten van de ernst van de aandoening [Thomsen 2020]. Het is daarom van belang dat de schalen naast elkaar als uitkomstmaat in klinische studies gebruikt worden om de effectiviteit van de behandeling goed te kunnen beoordelen. In deze beoordeling worden als cruciale uitkomstmaten een patiëntgerapporteerde uitkomstmaat (MG-ADL), een objectieve maat (QMG), een maat voor de kwaliteit van leven (MG-QOL15r), en een composietmaat (MGC of MGII) meegenomen.

Voor de beoordeling van de ongunstige effecten worden het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten meegenomen als cruciale uitkomstmaten.

De meest gebruikte klinische schalen worden hieronder beschreven.

#### MG Activities of Daily Living (MG-ADL)

De MG-ADL-schaal is een patiëntgerapporteerde uitkomstmaat die in 1999 ontwikkeld is om de frequentie en ernst van belangrijke MG-symptomen te onderzoeken. De MG-ADL wordt vaak gebruikt als primair eindpunt in klinische studies<sup>[12]</sup>. De patiënt beantwoordt 8 vragen, terugkijkend over enkele weken, over oogfunctie, spraak, kauwen, slikken, ademhaling, en kracht in de bovenste en onderste ledematen. Elk onderdeel krijgt een score van 0 tot 3, wat resulteert in een ongewogen score van 0-24 punten. Een hogere score wijst op ernstigere symptomen. De betrouwbaarheid van de MG-ADL is hoog.<sup>[11]</sup>

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van 2 punten op de MG-ADL-schaal wordt als klinisch relevant gezien<sup>[13]</sup>.

#### Quantitative MG (QMG)

De QMG-schaal is ontwikkeld in 1998 als objectieve maatstaf om ziekte-ernst te meten. De schaal bestaat uit 13 onderdelen, waarbij in de laatste versie de patiëntgerapporteerde onderdelen vervangen zijn door arts-onderzoeken. De QMG beoordeelt spierkracht en vermoeidheid met behulp van het objectieve metingen van dubbel zien, ptosis, gezichtsspieren, slikstoornis, dysartrie, proximale ledematen, handspieren, nekspieren, en ademhaling. Omdat deze metingen enigszins tijdrovend zijn en meetapparatuur vereisen, is het gebruik van de QMG in de dagelijkse klinische praktijk uitdagend. Elk onderdeel krijgt een score van 0-3, resulterend in een ongewogen totaalscore van 0-39. Een hogere score wijst op ernstigere symptomen. De betrouwbaarheid van de QMG is hoog en de variabiliteit tussen waarnemers is laag.<sup>[11]</sup>

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van 3 punten op de QMG-schaal wordt als klinisch relevant gezien.<sup>[11]</sup>

#### MG Quality of Life 15-items (MG-QOL15(r))

De MG-QOL15-schaal is in 2008 ontwikkeld als een patiëntgerapporteerde uitkomstmaat. De schaal bestaat uit 15 vragen, terugkijkend over enkele weken, over oogfunctie, slikken, spraak, functioneren van proximale ledematen, mobiliteit, persoonlijke verzorging, werk, sociaal leven, activiteiten, schommelingen, en psychologie. Elke vraag krijgt een score van 0-4, resulterend in een totaalscore van



0-60; een hogere score wijst op een slechtere kwaliteit van leven. De MG-QOL15r is een aangepaste versie van de schaal waarin enkele vragen geherformuleerd zijn en de score per vraag gereduceerd is naar 0-2. De betrouwbaarheid van de MG-QOL15r is hoog.<sup>[11]</sup>

Klinische relevantiegrens: Er is geen klinische relevantiegrens gepubliceerd voor de MG-QOL15r.

#### MG-composiet (MGC)

De MGC-schaal is in 2008 tijdens een studie naar mycofenolaat ontwikkeld door de best presterende onderdelen van de QMG, de MG-ADL, en de *Manual Muscle Test* te combineren. De schaal bestaat uit 10 onderdelen. Hiervan worden in 6 door de arts beoordeelde onderzoeken de oog-, nek-, en proximale ledematenspiers geëvalueerd. Verder bestaat de schaal uit 4 door de patiënt beoordeelde onderdelen die spraak, kauwen, slikken, en ademhaling beoordelen. Alle patiëntgerapporteerde onderdelen komen uit de MG-ADL. De onderdelen worden in de score gewogen op ernst van de symptomen. De totaalscore ligt tussen de 0-50; een hogere score wijst op ernstigere ziekte. De betrouwbaarheid van de MGC is hoog.<sup>[11]</sup>

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van 3 punten op de MGC-schaal wordt als klinisch relevant gezien.<sup>[14]</sup>

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimaal klinisch relevant verschillen (*minimal clinically important differences*, MCID's) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardized mean difference*, SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over ravulizumab en eculizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en het *European Public Assessment Report* (EPAR) van het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency*, EMA).

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Engelstalige artikelen

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

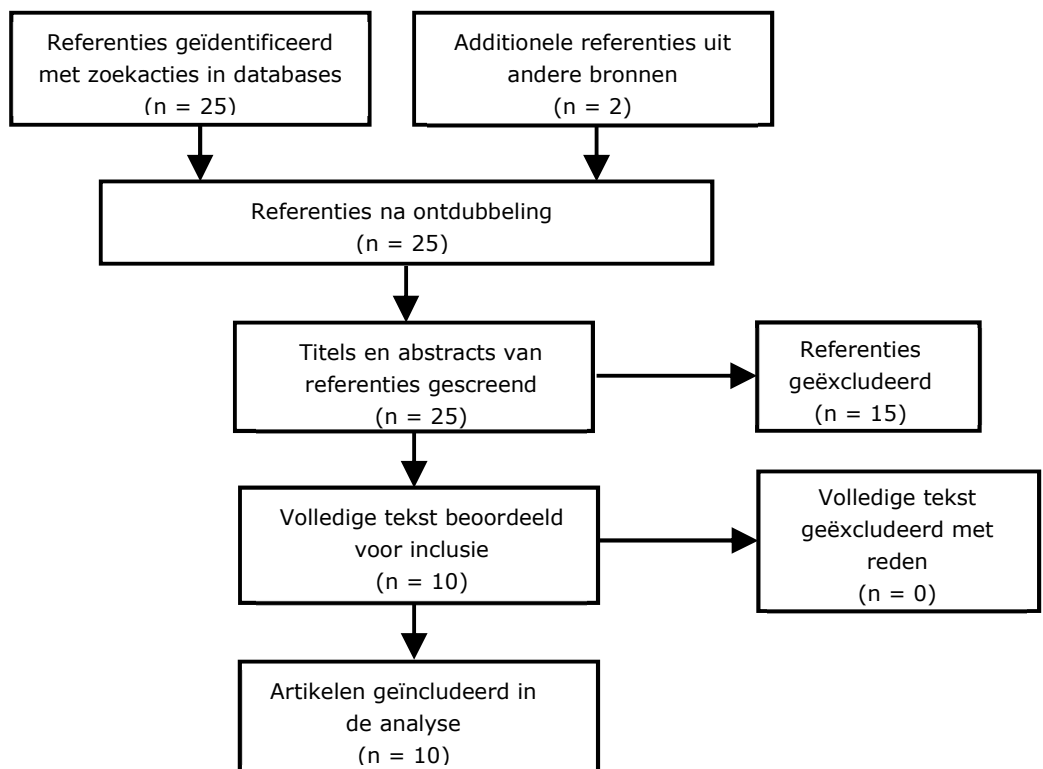
- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie in PubMed resulteerde in 25 referenties. De registratiestudie van ravulizumab, CHAMPION-MG, kwam alleen als samenvatting uit de search en is dus als origineel nog toegevoegd<sup>[15]</sup>. De gepubliceerde interimanalyse van de REGAIN-extensiestudie met eculizumab is ook toegevoegd<sup>[16]</sup>. Van alle gevonden artikelen voldeden 11 artikelen aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Van de 10 geïncludeerde artikelen omschrijven 8 artikelen de resultaten van de registratiestudie van eculizumab (REGAIN)<sup>[17-23, 16]</sup>. Twee artikelen gaan over CHAMPION-MG<sup>[15, 24]</sup>.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 3.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### CHAMPION-MG<sup>[15, 24, 25]</sup>

De werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab bij volwassen patiënten met zowel refractaire als niet-refractaire gMG zijn onderzocht in CHAMPION-MG, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie. Patiënten met gMG met een positieve test voor anti-AChR-antilichamen, een MGFA-klasse II tot IV, en een MG-ADL-score van  $\geq 6$  werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ravulizumab (n=86) of placebo (n=89), beide toegevoegd aan standaardtherapie. Na de initiële behandelingsperiode van 26 weken volgde een openlabelextensie (OLE)-periode van maximaal 4 jaar. Tijdens de OLE kregen alle

patiënten ravulizumab (n=158, waarvan 81 overstapten van placebo naar ravulizumab). Patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva (corticosteroïden, azathioprine, cyclofosfamide, ciclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil of tacrolimus), mochten die behandeling voortzetten gedurende de hele studie. Bij symptoomverergering of klinische verslechtering waren aanvullende kliniekbezoeken en/of noodtherapie (bijvoorbeeld hoge dosis glucocorticoïden, PP/PE of IVIg) toegestaan. Het gebruik van rituximab en chronische IVIg werd niet toegestaan. Patiënten werden behandeld volgens het doseringsschema in de SmPC van ravulizumab<sup>[1]</sup>.

In de CHAMPION-MG-studie is niet gerapporteerd welk percentage van de patiënten refractair was. Van de 175 patiënten werden 157 (90%) bij het begin van de studie behandeld met immunosuppressieve standaardtherapieën, 83 patiënten (47%) gebruikten 2 of meer immunosuppressiva bij baseline. In de 2 jaar voor screening tot baseline gebruikten 166 patiënten (95%) immunosuppressiva, waarvan 89 patiënten (51%) meer dan 2. 105 patiënten (60,0%) hadden voor de screening een MG-exacerbatie doorgemaakt, waarvan 98 patiënten (56,0%) tijdens gebruik van therapie. 38 patiënten (21,7%) maakten een myasthene crisis mee, waarvan 36 (20,6%) tijdens gebruik van therapie. 34 patiënten (19%) kregen PE of PP in de 2 jaar voor screening, 76 patiënten (43%) IVIg. De baselinekarakteristieken van deze patiënten komen overeen met de in onderdeel 1.2.4 genoemde criteria voor refractaire MG.

De primaire uitkomstmaat van CHAMPION-MG was de verandering van baseline tot week 26 in de door de patiënt gerapporteerde MG-ADL-totaalscore. Secundaire uitkomstmaten waren:

- Verandering van baseline tot week 26 in QMG-totaalscore;
- Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van  $\geq 5$  punten);
- Verandering van baseline in MG-QOL15r-score;
- Verandering ten opzichte van baseline in Neuro-QOL-Fatigue score;
- Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van  $\geq 3$  punten).
- Veiligheid

#### REGAIN<sup>[17, 16, 26]</sup>

De werkzaamheid en veiligheid van eculizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG zijn onderzocht in REGAIN, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie. Na een behandelperiode van 26 weken met eculizumab (n=62) of placebo (n=63) konden patiënten deelnemen aan een OLE van maximaal 4 jaar met alleen eculizumab (n=117, waarvan 61 waren overgestapt van placebo naar eculizumab). Patiënten hadden een positieve test voor anti-AChR-antilichamen, een MGFA-klasse II tot IV, een MG-ADL-score van  $\geq 6$  en waren refractair volgens de één van de volgende vooraf gedefinieerde criteria:

1. Gefaalde behandeling gedurende ten minste één jaar met 2 of meer behandelingen met immunosuppressiva (hetzij in combinatie- of als monotherapie); of
2. Ten minste één gefaalde behandeling met immunosuppressiva en hadden chronische PE of IVIg nodig om symptomen onder controle te houden.

Het doseringsschema voor eculizumab was een inductiedosering van 900 mg op dag 1 en week 1, 2, en 3; 1200 mg in week 4; en daarna een onderhoudsdosering van 1200 mg om de week. Placebo werd volgens hetzelfde schema gegeven. Patiënten

die werden behandeld met immunosuppressiva mochten die behandeling voortzetten gedurende de hele studie. Bij symptoomverergering of klinische verslechtering waren aanvullende kliniekbezoeken en/of noodtherapie toegestaan.

De primaire uitkomstmaat van REGAIN was de verandering van MG-ADL-totaalscore van baseline tot week 26. Secundaire uitkomstmaten waren:

- Verandering van baseline tot week 26 in QMG-totaalscore;
- Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van  $\geq 3$  punten).
- Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van  $\geq 5$  punten);
- Verandering van baseline in MGC-totaalscore
- Verandering van baseline in MG-QOL-totaalscore
- Veiligheid

Het primaire eindpunt en de secundaire eindpunten waar een verandering van baseline werd gemeten werden geanalyseerd met worst-rank ANCOVA om rekening te houden met overlijden, myasthene crises, gebruik van noodmedicatie, of het staken van de behandeling. Patiënten werden gerangschikt van 1 (beste uitkomst) naar 125 (slechtste uitkomst). Voor elke categorie van slecht uitkomsttype werden patiënten gerangschikt op basis van de tijd tot dat event. De overige patiënten werden gerangschikt op basis van eindpuntverandering van baseline tot week 26 (waarbij rang 1 gelijk staat aan de grootste verbetering). Vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyses, waaronder een *repeated-measures*-analyse, werden uitgevoerd om het effect van de aannames te beoordelen.

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van CHAMPION-MG en REGAIN. In beide studies werden patiënten met gMG met een positieve test voor anti-AChR-antilichamen, een MGFA-klasse II tot IV, en een MG-ADL-score van  $\geq 6$  geïnccludeerd. Het percentage vrouwen was hoger in REGAIN (66%) dan in CHAMPION-MG (51%). Ook waren de patiënten in REGAIN gemiddeld iets jonger dan die in CHAMPION-MG. In REGAIN zijn alleen refractaire patiënten geïnccludeerd, in CHAMPION-MG ook patiënten die niet voldoen aan de criteria voor refractaire MG. De baseline MG-ADL-score was 9,9 ( $\pm 2,5$ ) in CHAMPION-MG en 10,2 ( $\pm 2,8$ ) in REGAIN en de baseline QMG-score respectievelijk 14,7 ( $\pm 5,2$ ) en 17,1 ( $\pm 5,3$ ). Deze verschillen in baseline MG-ADL- en QMG-scores waren kleiner dan de klinische relevantiegrenzen van respectievelijk 2 en 3 punten. De patiënten in de REGAIN-studie komen overeen met een ernstigere, zwaarder behandelde populatie dan de patiënten in CHAMPION-MG.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de Cochrane *risk of bias tool* gebruikt.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) *evidence*-profiel (Bijlage 6). De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van

bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

### MG-ADL

#### *CHAMPION-MG*

De verandering van MG-ADL-score van baseline tot week 26 was -3,1 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: -3,8; -2,3) in de ravulizumab-arm en -1,4 (95% BI: -2,1; -0,7) in de placebo-arm. Dit geeft een behandelings-effect van -1,6 (95% BI: -2,6; -0,7) ( $P < 0,001$ ). Binnen een week na start van de behandeling met ravulizumab werd er een verbetering in MG-ADL-score waargenomen. Deze verbetering hield gedurende de 26 weken van de initiële studie aan en zette door in de OLE. Hier werd een verandering van MG-ADL-score van baseline tot week 60 gezien van -4,0 (95% BI: -4,8; -3,1) in de ravulizumab/ravulizumab-arm, tegenover een verandering van -3,3 (95% BI: -4,3; -2,2) van OLE-baseline in de groep die overstapte van placebo naar ravulizumab (Tabel 5).<sup>[15, 24]</sup>

Gradeconclusie: Ravulizumab resulteert weliswaar in een statistisch significante verlaging van de MG-ADL-score, maar er zijn weinig aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat dit een klinisch relevant effect is.

#### *REGAIN*

Het verschil in verandering van MG-ADL-score van baseline tot week 26, gegeven in least-squares mean rank, was 56,6 (standaardfout van het gemiddelde (*standard error of the mean*, SEM): 4,5) in de eculizumab-arm en 68,3 (SEM: 4,5) in de placebo-arm. Het verschil tussen de beide armen was -11,7 (95% BI: -24,3; 0,96) ( $P = 0,0698$ ). Dit verschil was niet statistisch significant. In de vooraf gespecificeerde *repeated-measures*-analyse van baseline tot week 26 was de verandering in MG-ADL-score in de eculizumab-arm -4,2 (SEM: 0,49) en in de placebo-arm -2,3 (SEM: 0,48). Dit geeft een verschil van -1,9 (95% BI: -3,3; -0,6) ( $P = 0,0058$ ).<sup>[17, 26]</sup>

In de OLE van REGAIN was er in de eculizumab/eculizumab-arm een verandering in MG-ADL-score van OLE-baseline tot week 60 te zien van -4,4 (95% BI: -6,0; -2,7). Van OLE-baseline tot week 130 was de verandering -0,8 ( $n = 13$ ;  $P = 0,0990$ ). In de groep die overstapte van placebo naar eculizumab was de verandering in MG-ADL-score van baseline tot week 60 -2,7 (95% BI: -3,73; -1,63). De gemiddelde verandering van OLE-baseline tot week 130 was -3,8 ( $n = 15$ ;  $P < 0,0001$ ).<sup>[16, 26]</sup>

Gradeconclusie: Eculizumab resulteert weliswaar in een verlaging van de MG-ADL-score, maar er zijn weinig aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat dit een klinisch relevant effect is.

Tabel 5 geeft een overzicht van de verandering van MG-ADL-score in de CHAMPION-MG- en REGAIN-studies van baseline tot week 26 en week 60.

Tabel 5. Verandering van MG-ADL-score<sup>[15, 24, 17, 26]</sup>

	<b>MG-ADL</b>			
	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)	Eculizumab (n=57)	Placebo (n=60)
Verandering van baseline tot week 26	-3,1 (95% BI: -3,8; -2,3)	-1,4 (95% BI: -2,1; -0,7)	-4,2 (SEM: 0,49)	-2,3 (SEM: 0,48)
Behandeleffect (95% BI)	-1,6 (-2,6; -0,7) P=0,0009		-1,9 (-3,3; -0,6) P=0,0058	
	Ravulizumab/ravulizumab (n=38) (95% BI)	Placebo/ravulizumab (n=41) (95% BI)	Eculizumab/eculizumab (n=56) (95% BI)	Placebo/eculizumab (n=61) (95% BI)

		BI)		BI)
Verandering van baseline tot week 60	-4,0 (-4,8; -3,1)	-3,3 (-4,3; -2,2) t.o.v. OLE-baseline	-4,4 (-6,0, -2,7)	-2,7 (-3,73, -1,63)

BI, betrouwbaarheidsinterval; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; OLE, openlabelextensie; SEM, standaardfout van het gemiddelde

### QMG

#### CHAMPION-MG

De verandering van QMG-score van baseline tot week 26 was -2,8 (95% BI: -3,7; -1,9) in de ravulizumab-arm en -0,8 (95% BI: -1,7; 0,1) in de placebo-arm, resulterend in een behandel-effect van -2,0 (95% BI: -3,2; -0,8). De verbetering in QMG-score begon na 1 week behandeling met ravulizumab en zette door gedurende 26 weken en in de OLE. De verandering van baseline tot week 60 was -4,1 (95% BI: -5,4; -2,9) in de ravulizumab/ravulizumab-arm en -3,3 (95% BI: -5,1; -2,4) in de placebo/ravulizumab-arm.<sup>[15, 24]</sup>

**Gradeconclusie:** Ravulizumab resulteert weliswaar in een verlaging van de QMG-score, maar er zijn weinig aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat dit een klinisch relevant effect is.

#### REGAIN

De *least-squares mean rank* van de verandering in QMG-score van baseline tot week 26 was in de eculizumab-arm 54,7 (SEM: 4,5) en in de placebo-arm 70,7 (sem: 4,5). Dit geeft een verschil tussen de armen van -16,0 (95% BI: -28,5; -3,4) (P=0,0129). In de *repeated-measures*-analyse van baseline tot week 26 was de verandering in QMG-score in de eculizumab-arm -4,6 (SEM: 0,60) en in de placebo-arm -1,6 (SEM: 0,59). Dit geeft een verschil van -3,0 (95% BI: -4,6; -1,3) (P=0,0006).<sup>[17, 26]</sup>

In de OLE was er in de eculizumab/eculizumab-arm een verandering in QMG-score van OLE-baseline tot week 60 te zien van -3,7 (95% BI: -6,8; -0,6). Van OLE-baseline tot week 130 werd in de eculizumab/eculizumab-arm een QMG-score-verandering van OLE-baseline tot week 130 gezien van 0,1 (n=13; P=0,8949). In de placebo/eculizumab-arm was de verandering in QMG-score van baseline tot week 60 -3,1 (95% BI: -4,42; -1,71). In deze groep was er in week 1 van de OLE al een verandering van -2,3 (P<0,0001) te zien ten opzichte van OLE-baseline.<sup>[17, 16, 26]</sup>

**Gradeconclusie:** Eculizumab heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de verlaging van de QMG-score.

Tabel 6 geeft een overzicht van de verandering van QMG-score in de CHAMPION-MG- en REGAIN-studies van baseline tot week 26 en week 60.

Tabel 6. Verandering van QMG-score in CHAMPION-MG(-OLE)<sup>[15, 24, 17, 26]</sup>

	QMG			
	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)	Eculizumab (n=57)	Placebo (n=60)
Verandering van baseline tot week 26	-2,8 (95% BI: -3,7; -1,9)	-0,8 (95% BI: -1,7; 0,1)	-4,6 (SEM: 0,60)	-1,6 (SEM: 0,59)
Behandeleffect (95% BI)	-2,0 (-3,2; -0,8) P=0,0009		-3,0 (-4,6; -1,3) P=0,0006	
	Ravulizumab/ravulizumab (n=38) (95% BI)	Placebo/ravulizumab (n=41) (95%	Eculizumab/eculizumab (n=56) (95% BI)	Placebo/eculizumab (n=61) (95%

		BI)		BI)
Verandering van baseline tot week 60	-4,1 (-5,4; -2,9)	-3,3 (-5,1; -2,4) t.o.v. OLE-baseline	-3,7 (-6,8; -0,6)	-3,1 (-4,42; -1,71)

BI, betrouwbaarheidsinterval; OLE, openlabelextensie; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis; SEM, standaardfout van het gemiddelde

### MG-QOL15r (kwaliteit van leven)

#### CHAMPION-MG

Het verschil in verandering van MG-QOL15r-score van baseline tot week 26 tussen de ravulizumab- en placebo-arm was met een behandel-effect van -1,7 (95% BI: -3,4; 0,1) ( $P=0,0636$ ) niet statistisch significant (Tabel 7). In de OLE was de verandering van baseline tot week 60 in de ravulizumab/ravulizumab-arm -5,0 (95% BI: -6,9; -3,1) en in de placebo/ravulizumab-arm -5,4 (95% BI: -7,3; -3,5).<sup>[15, 24]</sup>

Gradeconclusie: Ravulizumab heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) geen effect op de verlaging van de MG-QOL15r-score.

#### REGAIN

De *least-squares mean rank* van de verandering in MG-QOL15r-score van baseline tot week 26 was in de eculizumab-arm 55,5 (SEM: 4,6) en in de placebo-arm 69,7 (sem: 4,5). Het verschil tussen de armen was -14,3 (95% BI: -27,0; -1,6) ( $P=0,0281$ ). In de *repeated-measures*-analyse van baseline tot week 26 was de verandering in MG-QOL15r-score in de eculizumab-arm -12,6 (SEM: 1,52) en in de placebo-arm -5,4 (SEM: 1,49). Dit geeft een verschil van -7,2 (95% BI: -11,5; -3,0) ( $P=0,0010$ ).<sup>[17, 26]</sup>

In de OLE werd in de eculizumab/eculizumab-arm een MG-QOL15r -score-verandering van OLE-baseline tot week 130 gezien van -1,2 ( $n=13$ ;  $P=0,4756$ ). In de placebo/eculizumab-arm was er een verandering te zien van -5,4 ( $P<0,0001$ ) in week 4 van de OLE ten opzichte van OLE-baseline.<sup>[17, 16]</sup>

Gradeconclusie: Eculizumab heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een effect op de verlaging van de MG-QOL15r -score.

Tabel 7 geeft een overzicht van de verandering van MG-QOL-15r-score in de CHAMPION-MG- en REGAIN-studies van baseline tot week 26 en week 60.

Tabel 7. Verandering van MG-QOL-15r-score in CHAMPION-MG(-OLE)<sup>[15, 24, 17, 26]</sup>

MG-QOL15r				
	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)	Eculizumab (n=57)	Placebo (n=60)
Verandering van baseline tot week 26	-3,3±0,71	-1,6±0,70	-12,6 (SEM: 1,52)	-5,4 (SEM: 1,49)
Behandeleffect (95% BI)	-1,7 (-3,4; 0,1) $P=0,0636$		-7,2 (-11,5; -3,0) $P=0,0010$	
	Ravulizumab/ravulizumab (n=38) (95% BI)	Placebo/ravulizumab (n=41) (95% BI)	Eculizumab/eculizumab (n=56) (95% BI)	Placebo/eculizumab (n=61) (95% BI)
Verandering van baseline tot week 30	-	-	-	-5,4 t.o.v. OLE-baseline
Verandering	-5,0 (-6,9; -3,1)	-5,4 (-7,3; -3,5)	-	-



van baseline tot week 60		t.o.v. OLE-baseline		
Verandering van baseline tot week 130	-	-	-1,2 t.o.v. OLE-baseline	-

BI, betrouwbaarheidsinterval; MG-QOL-15r, Myasthenia Gravis Quality of Life 15-items revised; OLE, openlabelextensie; SEM, standaardfout van het gemiddelde

### Composietmaat

#### *CHAMPION-MG*

Een composietmaat (MGC of MGII) was niet meegenomen als uitkomstmaat in CHAMPION-MG.

#### *REGAIN*

De *least-squares mean rank* van de verandering in MGC-score van baseline tot week 26 was in de eculizumab-arm 57,3 (SEM: 4,5) en in de placebo-arm 67,7 (sem: 4,5). Het verschil tussen deze armen was niet statistisch significant (-10,5 [95% BI: -23,1; 2,1]; P=0,1026). In de *repeated-measures*-analyse van baseline tot week 26 was de verandering in MGC-score in de eculizumab-arm -8,1 (SEM: 0,96) en in de placebo-arm -4,8 (SEM: 0,94). Dit geeft een verschil van -3,4 (95% BI: -6,0; -0,7) (P=0,0134).<sup>[17, 26]</sup>

In de OLE werd in de eculizumab/eculizumab-arm een verandering in MGC-score van OLE-baseline tot week 130 gezien van -1,3 (n=13; P=0,1531). In de placebo/eculizumab-arm was er een verandering te zien van -3,0 (P<0,0001) in week 1 van de OLE ten opzichte van OLE-baseline.<sup>[17, 16]</sup>

Gradeconclusie: Eculizumab heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de verlaging van de MGC-score.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

Er is geen direct vergelijkende non-inferioriteitsstudie uitgevoerd tussen ravulizumab en eculizumab. In plaats daarvan is er een superioriteitsstudie uitgevoerd ten opzichte van placebo. Aangezien er voor het aantonen van non-inferioriteit een kleinere studiegrootte nodig is dan voor het aantonen van superioriteit, is de kleine populatie gMG-patiënten onvoldoende reden om geen direct vergelijkende studie uit te voeren.

Het effect van ravulizumab op de MG-ADL vergeleken met placebo was statistisch significant, maar op groepsniveau waarschijnlijk niet klinisch relevant. Ook in de andere uitkomstmaten werd alleen een bescheiden effect gezien. Zoals omschreven in de EPAR van ravulizumab dienen de klinische relevantiegrenzen die zijn opgesteld voor de MG-uitkomstmaten gebruikt te worden voor individuele responsanalyses, en niet als referentiepunt voor een populatiegemiddeld behandel-effect<sup>[25]</sup>. Hiernaar gekeken lieten 63,9% van de patiënten in de ravulizumab-arm en 53,0% van de patiënten in de placebo-arm een klinisch relevante afname van 2 punten in MG-ADL-score zien<sup>[25]</sup>. In CHAMPION-MG en REGAIN werd als secundair eindpunt een (strengere) daling van 3 punten in MG-ADL-score aangehouden. In CHAMPION-MG haalde 56,7% van de patiënten in de ravulizumab-arm en 34,1% van de placebo-arm deze afname van 3 punten. In REGAIN waren dit 59,7% van de patiënten in de eculizumab-arm en 39,7% van de patiënten in de placebo-arm. Gekeken naar het aantal patiënten met een daling in QMG-score van 5 punten, ook hier strenger dan de klinische relevantiegrens, lijken ravulizumab en eculizumab een gunstiger effect te hebben dan placebo. Na 26 weken halen 30,0% van de patiënten in de ravulizumab-arm en 45,2% van de patiënten in de eculizumab-arm een daling in

QMG-score van  $\geq 5$  punten, tegenover respectievelijk 11,3% en 19% in de placebo-armen.

In de placebogroep werd een grotere respons gezien in de patiëntgerapporteerde uitkomstmaat (MG-ADL) dan in de uitkomstmaat die door de behandelaar werd gemeten (QMG). Ook liet een aanzienlijk deel van de patiënten in de placebo-arm een klinisch relevante daling van MG-ADL en QMG zien, zoals hierboven beschreven. Het is onduidelijk waar dit placebo-effect door wordt veroorzaakt. Mogelijk verwachten patiënten een gunstig effect wanneer ze meedoen aan een klinische studie, kan het effect toegeschreven worden aan regressie naar het gemiddelde, of komt het door de fluctuerende aard van de aandoening. Het blijft verrassend dat in een grotendeels refractaire populatie met beperkte behandelopties en verbeterruimte een dergelijke verbetering werd waargenomen.

De worst-rank methode die gebruikt werd in REGAIN behandelde het gebruik van tijdelijke noodmedicatie of het stoppen met de behandeling als een negatief eindpunt. Dit was een erg conservatieve aanpak, die waarschijnlijk het effect van ravulizumab onderschatte. De *repeated-measures*-analyse geeft een betrouwbaarder beeld van het effect, maar moet gezien worden als een post-hoc-analyse.

In de OLE's is te zien dat de effecten van ravulizumab en eculizumab aanhouden over een langere termijn van minimaal 60 weken.

### 3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten van ravulizumab volgens de SmPC zijn diarree, bovenste-luchtweginfectie, nasofaryngitis, en hoofdpijn. De ernstigste bijwerkingen bij patiënten in klinische studies zijn meningokokkeninfectie en meningokokkensepsis. De veiligheidsgegevens van eculizumab zijn verkregen uit 33 klinische onderzoeken met 1555 patiënten uit complement-gemedieerde ziektepopulaties, waaronder PNH, aHUS, refractaire gMG en neuromyelitis optica spectrumaandoening (NMOSD). De meest frequente bijwerking bij eculizumab was hoofdpijn, en de meest ernstige bijwerking was meningokokkeninfectie. In Tabel 8 is een overzicht gegeven van de ongunstige effecten bij ravulizumab en eculizumab. [27, 1]

Tabel 8 Ongunstige effecten van Ravulizumab vergeleken met eculizumab

MedDRA-systeem-/orgaanklasse	Ravulizumab			Eculizumab			
	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Maagdarmselandoeningen	Diarree, misselijkheid	Braken, buikpijn, dyspepsie			Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn	Constipatie, dyspepsie, abdominale distensie	Gastro-oesofageale refluxziekte, pijnlijke tandvlees
Algemene aandoeningen	Vermoeidheid	Pyrexie, influenza-	Koude rillingen		Pyrexie, vermoeidheid	Oedeem, ongemakkelijk	Extravasatie,

en toedieningsplaatsstoornissen		achtige ziekte, asthenie			eid, griepachtige aandoening	gevoel op de borst, asthenie, pijn op de borst, pijn op de infusieplaats, koude rillingen	paresthesie op de infusieplaats, warm gevoel
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid, anafylactische reactie			Anafylactische reactie, overgevoeligheid	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis		Meningokokkeninfectie, gonokokkeninfectie		Pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, nasofaryngitis, urineweginfectie, orale herpes	Meningokokkeninfectie, sepsis, septische shock, peritonitis, infectie van de onderste luchtwegen, schimmelinfectie, virusinfectie, abces, cellulitis, influenza, gastro-intestinale infectie, cystitis, infectie, sinusitis, tandvleesinfectie	<i>Aspergillus</i> -infectie, bacteriële artritis, urogenitale gonokokkeninfectie, <i>Haemophilus influenzae</i> -infectie, impetigo
Letsels, intoxicaties, en verrichtingscomplicaties		Infusiegere lateerde reactie			Infusiegere lateerde reactie		
Skeletspierstelselen bindweefselaandoeningen		Artralgie, rugpijn, myalgie, spierspasmen			Artralgie, myalgie, pijn in extremiteit	Spierspasmen, botpijn, rugpijn, nekpijn	Trismus, gewrichtszwelling
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		Hoofdpijn	Duizeligheid	Paresthesie, tremor, dysgeusie, syncope	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, pruritus, uitslag			Uitslag, pruritus, alopecia	Urticaria, erytheem, petechiën, hyperhidrose, droge huid, dermatitis	Huiddepigmentatie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd							Maligne melanoom, myelodysplastisch

(inclusief cysten en poliepen)							syndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Leukopenie, anemie	Trombocytopenie, lymfopenie	Hemolyse, abnormale stollingsfactor, rode bloedcellagglutinatie, coagulopathie
Endocriene aandoeningen							Ziekte van Graves
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen					Insomnia	Depressie, angst, stemmingswisselingen, slaapstoornis	Abnormale dromen
Oogaandoeningen						Wazig zien	Irritatie van de conjunctiva
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen						Tinnitus, vertigo	
Hartaandoeningen						Palpataties	
Bloedvataandoeningen					Hypertensie	Versnelde hypertensie, hypotensie, opvliegers, aderaandoening	Hematoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Hoesten, orofaryngeale pijn	Dyspneu, epistaxis, keelirritatie, nasale congestie, rinorroe	
Lever- en galaandoeningen							Geelzucht
Nier- en urinewegaandoeningen						Nierfunctiestoornis, dysurie, hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen						Spontane erectie	Menstruatiestoornis
Onderzoeken						Alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd,	Positieve Coombs-test

						gamma-glutamyltransferase verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd	
--	--	--	--	--	--	--	--

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities

### Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

#### *CHAMPION-MG*

Na 26 weken hadden 2 patiënten (2,3%) in de ravulizumab-arm en 4 patiënten (4,5%) in de placebo-arm een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect gehad<sup>[15]</sup>. Dit geeft een RR van 0,52 (95% BI: 0,10; 2,75). Van de 169 patiënten die tijdens de initiële studie of de OLE met ravulizumab werden behandeld ervoeren 5 patiënten (3,0%) ernstige ongunstige effecten die gerelateerd waren aan de interventie<sup>[24]</sup>.

Gradeconclusie: Het effect van ravulizumab op de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

#### *REGAIN*

Na 26 weken hadden 5 patiënten (8,1%) in de eculizumab-arm een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect gehad tegenover 2 patiënten (3,2%) in de placebo-arm<sup>[17]</sup>. Dit geeft een RR van 2,54 (95% BI: 0,52; 12,61). In de OLE tot week 60 ervoeren 3 patiënten (5,5%) in de eculizumab/eculizumab-arm en 5 patiënten (8,6%) in de placebo/eculizumab-arm ernstige interventiegerelateerde effecten<sup>[26]</sup>.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat eculizumab resulteert in een klinisch relevant effect op de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten.

### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

#### *CHAMPION-MG*

In de initiële studie tot 26 weken stakten van de 86 patiënten in de ravulizumab-arm 2 patiënten (2,3%) de behandeling wegens ongunstige effecten, tegenover 3 patiënten (3,4%) in de placebo-arm<sup>[15]</sup>. Dit geeft een RR van 0,69 (95% BI: 0,12; 4,03). In totaal stakten 3 patiënten (1,8%) die tijdens de initiële studie of de OLE tot 60 weken met ravulizumab werden behandeld de behandeling als gevolg van ongunstige effecten<sup>[25]</sup>.

Gradeconclusie: Het effect van ravulizumab op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

#### *REGAIN*

In de initiële studie tot 26 weken stakten 4 patiënten (6%) in de eculizumab-arm de behandeling als gevolg van ongunstige effecten, tegenover 0 patiënten in de placebo-arm<sup>[17]</sup>. Dit geeft een RR van 9,14 (95% BI: 0,50; 166,33). In de OLE tot week 60 stakten vervolgens nog 1 patiënt (1,8%) in de eculizumab/eculizumab-arm en 1 patiënt (1,7%) in de placebo/eculizumab-arm de behandeling wegens ongunstige effecten<sup>[26]</sup>. In totaal stakten van baseline tot week 130 6 patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten<sup>[16]</sup>.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat

eculizumab resulteert in een klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

In totaal werden 86 patiënten behandeld met ravulizumab tijdens de gerandomiseerde gecontroleerde periode. Deze patiënten werden voor een mediane duur van 25,6 weken behandeld. Ondanks de OLE zijn ongunstige effecten die minder vaak voorkomen of pas later optreden mogelijk gemist in de CHAMPION-MG-studie. Voor zowel ravulizumab als eculizumab bestaat er wegens de lage patiëntenaantallen onzekerheid over de verschillende veiligheidsprofielen in bepaalde subgroepen.<sup>[26, 25]</sup>

### 3.5

#### **Ervaring**

De ervaring met Ravulizumab is weergegeven in Tabel 9. Ravulizumab is in 2019 geregistreerd voor de behandeling van PNH en in 2020 voor de behandeling van aHUS. De ervaring met ravulizumab is dus beperkt. Eculizumab is in 2007 geregistreerd voor PNH en in 2011 voor aHUS. De ervaring met eculizumab is ruim.<sup>[1, 27]</sup>

Tabel 9: Ervaring met ravulizumab vergeleken met eculizumab<sup>[27, 1]</sup>

	<i>ravulizumab</i>	<i>eculizumab</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X

### 3.6

#### **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van ravulizumab en eculizumab<sup>[27, 1]</sup>. Er zijn geen grote verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen. Op basis van de contra-indicaties, specifieke groepen, interacties, waarschuwingen, en voorzorgen is de toepasbaarheid van ravulizumab en eculizumab vergelijkbaar.

### 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Ravulizumab is weergegeven in Tabel 10. Ravulizumab heeft een lagere toedieningsfrequentie dan eculizumab en heeft dus een hoger gebruiksgemak.

Tabel 10: Gebruiksgemak van ravulizumab vergeleken met eculizumab<sup>[27, 1]</sup>

	<i>ravulizumab</i>	<i>eculizumab</i>
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Onderhoudsdosis om de 8 weken, 2 weken na toediening van oplaaddosis	Onderhoudsdosis om de 2 weken

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van ravulizumab versus eculizumab bij patiënten met refractaire gMG met anti-AChR-antistoffen zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de CHAMPION-MG en REGAIN-studie. In CHAMPION-MG en REGAIN worden respectievelijk ravulizumab en eculizumab vergeleken met placebo. Gezien er voor een superioriteitsstudie ten opzichte van placebo een grotere studiegrootte nodig is dan voor een non-inferioriteitsstudie tussen ravulizumab en eculizumab, zou een direct vergelijkende studie hier wel mogelijk geweest zijn. In de CHAMPION-MG studie zijn ook patiënten geïncludeerd die niet refractair zijn. De REGAIN-studie heeft alleen refractaire patiënten geïncludeerd en betreft dus een ernstigere, zwaarder behandelde populatie.

Zowel ravulizumab als eculizumab resulteren in een verlaging van de door de patiënt beoordeelde MG-ADL-score, hoewel dit effect op groepsniveau waarschijnlijk niet klinisch relevant is. Ravulizumab en eculizumab geven beide een verlaging van de door de behandelaar beoordeelde QMG-score, maar alleen voor eculizumab is deze verlaging mogelijk klinisch relevant. Ravulizumab heeft mogelijk geen effect op de kwaliteit van leven, gemeten met de MG-QOL15r-score. Eculizumab heeft mogelijk een effect op de verlaging van de MG-QOL15r-score, maar dit bewijs is van lage kwaliteit. Ravulizumab lijkt een gunstiger effect te hebben op het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met eculizumab. De effecten van ravulizumab en eculizumab houden aan over een langere termijn van minimaal 60 weken.

Het effect van zowel ravulizumab als eculizumab ten opzichte van placebo is op groepsniveau beperkt. Op individueel niveau is er bij een groot aantal patiënten wel een klinisch relevant effect te zien van ravulizumab en eculizumab ten opzichte van placebo, zowel wanneer beoordeeld door de patiënt (MG-ADL) als door de behandelaar (QMG). Eculizumab wordt momenteel alleen voorgeschreven na goedkeuring door een indicatiecommissie. Ravulizumab zal op dezelfde manier voorgeschreven gaan worden. Gepast gebruik van ravulizumab aan de hand van de stop- en startcriteria van deze commissie kan bijdragen aan een hogere effectiviteit in de praktijk.

Ravulizumab was geconstrueerd door middel van een aantal modificaties van eculizumab, waardoor het een langere halfwaardetijd heeft. Dit maakt een lagere toedieningsfrequentie mogelijk. Hierdoor is ravulizumab gebruiksvriendelijker dan eculizumab, wat van waarde kan zijn voor patiënten die vanwege hun chronische ziekte verschillende andere behandelingen ondergaan. Gekeken naar de gunstige effecten, de ongunstige effecten en de gebruiksvriendelijkheid wordt ravulizumab gelijk geacht aan eculizumab.

### 4.2 Eindconclusie

Ravulizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam.





## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling van refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis.

### 5.2 Nieuw advies

Bij gegeneraliseerde myasthenia gravis heeft ravulizumab een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van eculizumab bij refractaire patiënten die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor-antilichaam.



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in augustus 2023 met de volgende zoektermen:

- (ravulizumab OR Ultomiris) AND (myasthenia gravis)
- (eculizumab OR Soliris) AND (myasthenia gravis)

Als filters zijn toegepast: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Review; English.

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-upduur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
<p><b>CHAMPION-MG(-OLE)</b></p> <p>Vu 2022<sup>[15]</sup> Meisel 2023<sup>[24]</sup> EPAR ravulizumab<sup>[25]</sup></p>	<p>Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie</p> <p><b>Follow-upduur:</b> 26 weken met extensieperiode van 4 jaar</p> <p><b>Interimanalyse:</b> 60 weken</p>	<p><b>CHAMPION-MG:</b> n=175 Ravulizumab: n=86 Placebo: n=89</p> <p><b>OLE:</b> n=158 Ravulizumab/ravulizumab: n=77 Placebo/ravulizumab: n=81</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volwassen patiënten (≥18 jaar)</li> <li>• Anti-AChR-antilichaampositieve MG</li> <li>• Lichaamsgewicht van &gt;40 kg</li> <li>• MGFA-klasse II-IV</li> <li>• MG-ADL-score ≥6</li> </ul>	<p><b>Interventie:</b> ravulizumab + standaardtherapie</p> <p><b>Vergelijkende behandeling:</b> placebo +standaardtherapie</p> <p>In de <b>OLE</b> kregen alle patiënten ravulizumab.</p>	<p><b>Primaire uitkomstmaat:</b> Verandering van baseline tot week 26 in MG-ADL</p> <p><b>Secundaire uitkomstmaten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verandering van baseline tot week 26 in QMG-totaalscore;</li> <li>• Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥5 punten);</li> <li>• Verandering van baseline in MG-QOL15r-score;</li> <li>• Verandering ten opzichte van baseline in Neuro-QOL-Fatigue score;</li> <li>• Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥3 punten).</li> <li>• Veiligheid</li> </ul>	<p>Alleen de data van 79 patiënten (38 patiënten in de ravulizumab-arm en 41 patiënten in de placebo-arm) die week 52 bereikten ten tijde van de data-cut-off zijn geanalyseerd. Dit is een limitatie voor de beoordeling van het langetermijneffect.</p>

<p><b>REGAIN(-OLE)</b></p> <p>Howard 2017<sup>[17]</sup> Muppidi 2019<sup>[16]</sup> EPAR eculizumab<sup>[26]</sup></p>	<p>Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie</p> <p><b>Follow-upduur:</b> 26 weken met extensieperiode van 4 jaar</p> <p><b>Interimanalyse:</b> mediane follow-upduur 22,7 maanden</p>	<p><b>REGAIN:</b> n=125 Eculizumab: n=62 Placebo: n=63</p> <p><b>OLE:</b> n=117 Eculizumab/eculizumab: n=56 Placebo/eculizumab: n=61</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volwassen patiënten (≥18 jaar) met <b>refractaire</b> ziekte</li> <li>• Anti-AChR-antilichaampositieve MG</li> <li>• MGFA-klasse II-IV</li> <li>• MG-ADL-score ≥6</li> </ul>	<p><b>Interventie:</b> eculizumab + standaardtherapie</p> <p><b>Vergelijkende behandeling:</b> placebo +standaardtherapie</p> <p>In de <b>OLE</b> kregen alle patiënten eculizumab.</p>	<p><b>Primaire uitkomstmaat:</b> Verandering van baseline tot week 26 in MG-ADL</p> <p><b>Secundaire uitkomstmaten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verandering van baseline tot week 26 in QMG-totaalscore;</li> <li>• Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥3 punten).</li> <li>• Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥5 punten);</li> <li>• Verandering van baseline in MGC-totaalscore</li> <li>• Verandering van baseline in MG-QOL-totaalscore</li> <li>• Veiligheid</li> </ul>	<p>Het gebruik van de worst-rank ANCOVA is een zeer conservatieve methode.</p>
---	---	--	---	---	--	--

AChR, acetylcholinereceptor; EPAR, European Public Assessment Report; MG, myasthenia gravis; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC, MG-composiet; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QOL15r, MG Quality of Life 15-items revised; OLE, openlabelextensie; QMG, Quantitative MG

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA <sup>[1]</sup>	2019	Samenvatting van de productkenmerken ravulizumab
EMA <sup>[25]</sup>	2022	European Public Assessment Report (EPAR) ravulizumab
EMA <sup>[27]</sup>	2007	Samenvatting van de productkenmerken eculizumab
EMA <sup>[26]</sup>	2017	European Public Assessment Report (EPAR) eculizumab
Werkgroep Neuromusculaire ziekten, Nederlandse Vereniging voor Neurologie	2018	Richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis
Myasthenia Gravis Foundation of America <sup>[8]</sup>	2016 (2020 update)	International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis

EMA, European Medicines Agency

## Bijlage 4: Baselinetabel<sup>[15, 17]</sup>

Characteristic	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)	All Patients (N=175)
Female sex	44 (51)	45 (51)	89 (51)
Age at first trial dose, yr	58.0±13.8	53.3±16.1	55.6±15.1
Women	53.7±14.8	48.5±14.7	51.0±14.9
Men	62.6±11.2	58.3±16.1	60.4±14.0
Race†			
White	67 (78)	61 (69)	128 (73)
Asian	15 (17)	16 (18)	31 (18)
Black or African American	2 (2)	4 (4)	6 (3)
Other	0 (0)	3 (3)	3 (2)
Not reported	2 (2)	5 (6)	7 (4)
Body weight, kg	91.6±23.4	90.9±29.5	91.2±26.6
≥40 to <60	7 (8)	11 (12)	18 (10)
≥60 to <100	47 (55)	47 (53)	94 (54)
≥100	32 (37)	31 (35)	63 (36)
Age at MG diagnosis, yr	48.6±18.5	43.7±19.0	46.1±18.9
Time since gMG diagnosis, yr	9.8±9.7	10.0±8.9	9.9±9.3
Baseline MG-ADL score‡	9.1±2.6	8.9±2.3	9.0±2.5
Baseline QMG score§	14.8±5.2	14.5±5.3	14.7±5.2
Baseline MGFA classification¶			
IIa	22 (26)	24 (27)	46 (26)
IIb	17 (20)	15 (17)	32 (18)
IIIa	22 (26)	34 (38)	56 (32)
IIIb	19 (22)	11 (12)	30 (17)
IVa	2 (2)	4 (4)	6 (3)
IVb	4 (5)	1 (1)	5 (3)
Use of any immunosuppressive therapy at baseline	76 (88)	81 (91)	157 (90)
Glucocorticoids	56 (65)	65 (73)	121 (69)
Other immunosuppressive therapies	56 (65)	63 (71)	119 (68)
≥2 immunosuppressive therapies	36 (42)	47 (53)	83 (47)

\* Data are presented as no. of patients (%) or means ±SD. gMG denotes generalized myasthenia gravis, MG myasthenia gravis, MG-ADL Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living, MGFA Myasthenia Gravis Foundation of America, and QMG Quantitative Myasthenia Gravis.

† Self-reported by patients in response to an optional question in the case report form at the screening visit.

‡ Total scores on the MG-ADL scale range from 0 (normal) to 24 (most severe).

§ Total QMG scores range from 0 (none) to 39 (severe).

¶ The MGFA clinical classification categorizes MG into five classes according to the degree of muscle weakness. Classes II to IV rate the weakness of muscles other than ocular muscles as mild, moderate, or severe, subdivided into a (predominantly limb or axial muscles) and b (predominantly oropharyngeal or respiratory).

|| Other immunosuppressive therapies included azathioprine, ciclosporin, methotrexate, mycophenolate mofetil, and tacrolimus.

	Eculizumab (n=62)	Placebo (n=63)	Total (n=125)
Age at diagnosis (years)	38.0 (17.8)	38.1 (19.6)	38.1 (18.6)
Age at first study dose (years)	47.5 (15.7)	46.9 (18.0)	47.2 (16.8)
Sex			
Male	21 (34%)	22 (35%)	43 (34%)
Female	41 (66%)	41 (65%)	82 (66%)
Race			
Asian	3 (5%)	16 (25%)	19 (15%)
Black or African American	0	3 (5%)	3 (2%)
White	53 (85%)	42 (67%)	95 (76%)
Other	6 (10%)	2 (3%)	8 (6%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.4 (9.0)	30.5 (8.4)	30.9 (8.7)
Myasthenia gravis duration (years)	9.9 (8.1)	9.2 (8.4)	9.6 (8.2)
MG-ADL score	10.5 (3.1)	9.9 (2.6)	10.2 (2.8)
QMG score	17.3 (5.1)	16.9 (5.6)	17.1 (5.3)
MGC score	20.4 (6.1)	18.9 (6.0)	19.6 (6.1)
MG-QOL15 score	33.6 (12.2)	30.7 (12.7)	32.1 (12.5)
MGFA classification by randomisation stratification*			
Class IIa or IIIa	30 (48%)	32 (51%)	62 (50%)
Class IVa	4 (6%)	2 (3%)	6 (5%)
Class IIb or IIIb	25 (40%)	26 (41%)	51 (41%)
Class IVb	3 (5%)	3 (5%)	6 (5%)
Previous use of immunosuppressive treatments			
≥3	31 (50%)	34 (54%)	65 (52%)
≥2	61 (98%)	62 (98%)	123 (98%)
Types of immunosuppressive treatments used before study enrolment			
Corticosteroids	58 (94%)	62 (98%)	120 (96%)
Azathioprine	47 (76%)	47 (75%)	94 (75%)
Mycophenolate mofetil	27 (44%)	29 (46%)	56 (45%)
Cyclosporine	18 (29%)	18 (29%)	36 (29%)
Tacrolimus	9 (15%)	11 (17%)	20 (16%)
Rituximab	7 (11%)	7 (11%)	14 (11%)
Methotrexate	6 (10%)	8 (13%)	14 (11%)
Cyclophosphamide	3 (5%)	3 (5%)	6 (5%)
Time from start of medication to first dose in REGAIN (years)			
Corticosteroid	7.4 (7.6)	6.2 (6.2)	6.8 (6.9)
Cyclosporine	5.4 (5.5)	6.3 (6.9)	5.9 (6.1)
Methotrexate	4.8 (4.2)	7.4 (8.1)	5.9 (6.0)
Azathioprine	4.1 (3.1)	7.2 (9.6)	5.7 (7.3)
Tacrolimus	3.9 (3.3)	1.5 (1.1)	2.6 (2.5)
Mycophenolate mofetil	3.6 (4.5)	1.9 (1.2)	2.8 (3.5)

(Table 1 continues in next column)

	Eculizumab (n=62)	Placebo (n=63)	Total (n=125)
(Continued from previous column)			
Immunosuppressive treatments at baseline (day 1)			
Corticosteroids	47 (76%)	51 (81%)	98 (78%)
Azathioprine	20 (32%)	21 (33%)	41 (33%)
Mycophenolate mofetil	18 (29%)	16 (25%)	34 (27%)
Cyclosporine	8 (13%)	9 (14%)	17 (14%)
Tacrolimus	5 (8%)	6 (10%)	11 (9%)
Methotrexate	5 (8%)	4 (6%)	9 (7%)
Rituximab	0	0	0
Cyclophosphamide	2 (3%)	0	2 (2%)
Previous thymectomy	37 (60%)	31 (49%)	68 (54%)
Mean time from thymectomy to first dose in REGAIN (years)	11 (8.51)	11.3 (9.67)	11.1 (8.99)
Previous long-term intravenous immunoglobulin therapy	18 (29%)	17 (27%)	35 (28%)
Previous long-term plasma exchange therapy	4 (6%)	10 (16%)	14 (11%)
History of myasthenia gravis exacerbations	46 (74%)	52 (83%)	98 (78%)
History of myasthenia gravis crisis	13 (21%)	10 (16%)	23 (18%)
Any hospital admissions for myasthenia gravis since diagnosis	47 (76%)	48 (76%)	95 (76%)
Any hospital admissions for myasthenia gravis in the last 2 years	30 (48%)	29 (46%)	59 (47%)
Number of patients with ICU visits in the past 2 years	9 (15%)	7 (11%)	16 (13%)
Number of days in ICU per hospital admission	5.7 (5.8)	5.3 (3.3)	5.5 (4.7)
Any previous ventilator support	15 (24%)	14 (22%)	29 (23%)
Data are mean (SD) or n (%). BMI=body-mass index. MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. QMG=Quantitative Myasthenia Gravis. MGC=Myasthenia Gravis Composite. MG-QOL15=15-item Myasthenia Gravis Quality of Life questionnaire. MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America. ICU=intensive-care unit. *Additional breakdown of MGFA classifications are in the appendix.			
<b>Table 1: Baseline characteristics and medical history of modified intention-to-treat population</b>			

## Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CHAMPION-MG	+	+	+	+	+	+	+
REGAIN	+	+	+	+	+	+	●

Other bias: het gebruik van de worst-rank ANCOVA in de REGAIN-studie kan wegens de zeer conservatieve methode een invloed hebben op de resultaten.



## Bijlage 6: GRADE *evidence*-profiel

Indirecte vergelijking ravulizumab versus eculizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam: GRADE *evidence*-profiel.

Beoordeling van zekerheid							Effect		Effect	Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Placebo	Behandeleffect (95% BI)		
<b>CHAMPION-MG: MG-ADL-totaalscore (verandering van baseline tot week 26)</b>											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Ravulizumab (n=86) -3,1 (95% BI: -3,8; -2,3)	Placebo (n=89) -1,4 (95% BI: -2,1; -0,7)	-1,6 (-2,6; -0,7) P=0,0009	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>REGAIN: MG-ADL-totaalscore (verandering van baseline tot week 26, vastgesteld met repeated measures analyse)</b>											
1	gerandomiseerde trial	Ernstig <sup>c</sup>	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Eculizumab (n=57) -4,2 (SEM: 0,49)	Placebo (n=60) -2,3 (SEM: 0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6) P=0,0058	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>CHAMPION-MG: QMG-totaalscore (verandering van baseline tot week 26)</b>											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Ravulizumab (n=86) -2,8 (95% BI: -3,7; -1,9)	Placebo (n=89) -0,8 (95% BI: -1,7; 0,1)	-2,0 (-3,2; -0,8) P=0,0009	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

**REGAIN: QMG-totaalscore (verandering van baseline tot week 26, vastgesteld met repeated measures analyse)**

Beoordeling van zekerheid							Effect		Effect	Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Placebo	Behandeleffect (95% BI)		
1	gerandomiseerde trial	Ernstig <sup>c</sup>	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Eculizumab (n=57) -4,6 (SEM: 0,60)	Placebo (n=60) -1,6 (SEM: 0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3) P=0,0006	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

**CHAMPION-MG: MG-QOL15r -totaalscore (verandering van baseline tot week 26)**

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>a</sup>	Ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Ravulizumab (n=86) -3,3±0,71	Placebo (n=89) -1,6±0,70	-1,7 (-3,4; 0,1) P=0,0636	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------	---------------------------------	-----------------------------	------------------------------	--------------	----------

**REGAIN: MG-QOL15r -totaalscore (verandering van baseline tot week 26, vastgesteld met repeated measures analyse)**

1	gerandomiseerde trial	Ernstig <sup>c</sup>	niet van toepassing	niet ernstig	Ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Eculizumab (n=57) -12,6 (SEM: 1,52)	Placebo (n=60) -5,4 (SEM: 1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0) P=0,0010	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	----------------------	---------------------	--------------	----------------------	---------------	--	------------------------------------	--------------------------------	--------------	----------

**REGAIN: MGC -totaalscore (verandering van baseline tot week 26, vastgesteld met repeated measures analyse)**

1	gerandomiseerde trial	Ernstig <sup>c</sup>	niet van toepassing	niet ernstig	Ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Eculizumab (n=57) -8,1 (SEM: 0,96)	Placebo (n=60) -4,8 (SEM: 0,94)	-3,4 (95% BI: -6,0; -0,7) P=0,0134	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	----------------------	---------------------	--------------	----------------------	---------------	---------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	--------------	----------

**CHAMPION-MG: Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)**

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>a</sup>	Zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	2 patiënten (2,3%) in de ravulizumab-arm	4 patiënten (4,5%) in de placebo-arm	RR 0,52 (95% BI: 0,10; 2,75)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	---------------------	----------------------	---------------------------	---------------	--	--------------------------------------	------------------------------	-------------------	----------

Beoordeling van zekerheid							Effect		Effect	Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Placebo	Behandeleffect (95% BI)		
<b>REGAIN: Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)</b>											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	Zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	5 patiënten (8,1%) in de ravulizumab-arm	2 patiënten (3,2%) in de placebo-arm	RR 2,54 (95% BI: 0,52; 12,61)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>CHAMPION-MG: Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)</b>											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>a</sup>	Zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	2 patiënten (2,3%) in de ravulizumab-arm	3 patiënten (3,4%) in de placebo-arm	RR 0,69 (95% BI: 0,12; 4,03)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
<b>REGAIN: Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)</b>											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	Zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	5 patiënten (8,1%) in de ravulizumab-arm	2 patiënten (3,2%) in de placebo-arm	RR 2,54 (95% BI: 0,52; 12,61)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

BI, betrouwbaarheidsinterval; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis

#### Uitleg

- In de studie zijn zowel refractaire als niet-refractaire patiënten met gMG en anti-AChR-antilichamen geïnccludeerd.
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens.
- Het gebruik van de worst-rank ANCOVA in de primaire analyse was een zeer conservatieve aanpak en heeft waarschijnlijk een effect gehad op de resultaten. De repeated measures analyse heeft een vergelijkbare waarde als een post-hoc-analyse.
- Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor-antilichaam | 4 september 2023

## Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics ravulizumab. 2019.
2. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van de beenmergziekte PNH en de bloedziekte aHUS. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/12/15/pakketadvies-ravulizumab-ultomiris>.
3. Zorginstituut Nederland. Weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab (Soliris®) bij de indicatie myasthenia gravis. 2023: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/05/30/weesgeneesmiddelenarrangement-eculizumab-soliris-bij-de-indicatie-myasthenia-gravis>.
4. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 176-88.
5. Huijbers MG, Marx A, Plomp JJ, et al. Advances in the understanding of disease mechanisms of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 163-75.
6. Spierziektencentrum Nederland. Richtlijn autoimmuun myasthenia gravis. 2022.
7. Ruitter AM, Verschuuren J and Tannemaat MR. Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2021; 31: 612-21.
8. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021; 96: 114-22.
9. Mantegazza R and Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617749134.
10. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419832242.
11. Thomsen JLS and Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 596382.
12. Guptill JT, Benatar M, Granit V, et al. Addressing Outcome Measure Variability in Myasthenia Gravis Clinical Trials. *Neurology* 2023: 10.1212/WNL.0000000000207278.
13. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve* 2011; 44: 727-31.
14. Burns TM, Conaway M and Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010; 74: 1434-40.
15. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVIDoa2100066.
16. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60: 14-24.
17. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, 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. *Lancet Neurol* 2017; 16: 976-86.
18. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res* 2019; 28: 2247-54.
  19. Mantegazza R, O'Brien FL, Yountz M, et al. Consistent improvement with eculizumab across muscle groups in myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 1327-39.
  20. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, et al. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurol* 2020; 267: 1991-2001.
  21. Howard JF, Jr., Karam C, Yountz M, et al. Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 1398-407.
  22. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology* 2021; 96: e610-e8.
  23. Siddiqi ZA, Nowak RJ, Mozaffar T, et al. Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis previously treated with rituximab: subgroup analysis of REGAIN and its extension study. *Muscle Nerve* 2021; 64: 662-9.
  24. Meisel A, Annane D, Vu T, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol* 2023; 270: 3862-75.
  25. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) ravulizumab. 2022.
  26. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) eculizumab. 2017.
  27. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics eculizumab. 2007.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van ravulizumab  
(Ultomiris®) bij de behandeling van  
volwassen patiënten met refractaire  
gegeneraliseerde myasthenia gravis die  
positief zijn voor het anti-  
acetylcholinereceptor-antilichaam

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 10 oktober 2023  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2023012982
Volgnummer	2023033511
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, plv secretaris WAR-CG warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Alexion Pharmaceuticals Inc.





## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—15</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor ravulizumab (Ultomiris®) voor de behandeling van refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor Zorginstituut Nederland, na advies van de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR), een therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Ravulizumab (Ultomiris®) is geregistreerd voor aanvullende standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam.<sup>1</sup> Deze indicatie staat centraal in dit rapport.

Daarnaast is ravulizumab geïndiceerd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinerie (PNH) bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit of bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste zes maanden behandeld zijn met eculizumab.
- de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met atypisch Hemolytisch-Uremisch Syndroom (aHUS), die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste drie maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab.

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Bij MG zijn er antilichamen aanwezig tegen receptoren op het postsynaptische membraan van spiercellen. In de meeste gevallen gaat dit om antilichamen tegen de AChR of, minder vaak voorkomend, tegen spierspecifieke tyrosinekinase.<sup>2,3</sup>

De werkgroep Neuromusculaire ziekten (Spierziektencentrum Nederland) van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie heeft in 2018 de richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis opgesteld aan de hand van de International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis uit 2016 (met een update uit 2020), recente reviews, en de bestaande protocollen uit de diverse universitaire medische centra.<sup>4</sup> De meest recente update van deze richtlijn is van januari 2022.<sup>5</sup>

De medicamenteuze behandeling van MG bestaat uit acetylcholinesteraseremmers (pyridostigmine, neostigmine, en distigmine); prednison, azathioprine of andere immunosuppressiva (mycofenolaatmofetil, cyclosporine, methotrexaat, cyclofosfamide, en rituximab); intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmafarese

(PP); of thymectomie. Een subgroep patiënten heeft echter een suboptimale respons, is intolerant voor de behandeling, of heeft ondanks de behandeling chronisch IVIg of PP nodig. Deze patiënten worden beschouwd als refractair. Er bestaan verschillende definities voor refractaire MG in de literatuur en afhankelijk van de definitie die wordt gebruikt, ligt de prevalentie van refractaire MG tussen de 10-20%. Bij patiënten met refractaire MG dient behandeling overwogen te worden met nieuwe, opkomende, geneesmiddelen: rituxumab, complementremmers (zoals eculizumab en ravulizumab), en remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn).<sup>5,6,7</sup>

Ravulizumab is net als eculizumab een monoklonaal IgG2/4K-antilichaam en behoort derhalve tot dezelfde klasse C5-complementremmers. Ravulizumab vormt daarmee een alternatief voor eculizumab.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Volgens Ruiter et al. 2021 is de prevalentie van MG in Nederland 1-2 per 10.000 inwoners.<sup>8</sup> Dit zou voor Nederland overeenkomen met ongeveer 2.000 à 3.000 patiënten. In een Nederlands MG-register waren er in 2019 echter slechts 565 MG-patiënten geregistreerd. Het is onduidelijk waar de discrepantie tussen deze getallen precies vandaan komt.

Voor deze budgetimpactanalyse (BIA) is het met name relevant hoeveel patiënten op dit moment eculizumab gebruiken, en wat de eventuele trends daarin zijn voor de toekomst. Omdat ravulizumab een gelijkwaardig alternatief is voor eculizumab, biedt deze aanpak op dit moment de beste schattingen.

Het langere doseringsinterval is een voordeel van ravulizumab ten opzichte van eculizumab. Hierdoor zijn bij chronisch gebruik per jaar gemiddeld 6,5 infusies nodig met ravulizumab tegenover 26 infusies met eculizumab. Volgens de beroepsgroep zullen alle patiënten op eculizumab direct overgezet worden op ravulizumab omdat dit geneesmiddel een hoger gebruiksgemak biedt.

De afgelopen 5 jaar zijn er in Nederlands slechts 4 MG-patiënten met eculizumab behandeld. De Nederlandse beroepsgroep schat in dat er in Nederland in totaal wel 10 à 20 patiënten in aanmerking komen voor eculizumab, dan wel ravulizumab. Mogelijk zijn nog niet alle behandelaren op de hoogte van de nieuwe behandelopties. Ook zijn er signalen dat deze behandelingen pas als laatste behandeloptie worden ingezet en dat dit zo lang mogelijk wordt uitgesteld. In deze BIA zal – in navolging van de BIA van de registratiehouder – uitgegaan worden van een groei in het aantal patiënten van 3 per jaar.

Naast bovengenoemde patiënten zijn er 3 patiënten in Nederland die reeds in studieverband zijn behandeld met ravulizumab. Zij zullen naar verwachting bij het beschikbaar komen van ravulizumab hiermee doorbehandeld worden.

Voor het eerste jaar van de BIA wordt uitgegaan van 4 (overstappende patiënten van eculizumab) + 3 (patiënten reeds op ravulizumab) + 3 (nieuwe patiënten per jaar) = 10 patiënten; in jaar 2 en 3 zijn dit respectievelijk 13 en 16 patiënten. Er wordt vanuit gegaan dat de nieuwe patiënten steeds halverwege het jaar starten met ravulizumab. De 3 patiënten die reeds ravulizumab krijgen, en ook de patiënten die worden overgezet van eculizumab naar ravulizumab, zullen echter direct bij start van jaar 1 de behandeling continueren. Voor hen wordt gelijk gerekend met een volledig behandeljaar.

Er wordt in deze BIA niet nog apart gerekend met marktpenetratie. De bovengenoemde patiëntenaantallen vormen de basis voor de berekeningen.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ravulizumab**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten op eculizumab die switchen naar ravulizumab	4	-	-
Nieuwe patiënten op ravulizumab	3	3	3
Voortgezette behandeling	3*	10	13
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ravulizumab in aanmerking komt</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>16</b>

\*Dit zijn de patiënten die reeds in studieverband met ravulizumab zijn behandeld.

## 2.2 Substitutie

Volgens de beroepsgroep zal ravulizumab geheel in de plaats komen van eculizumab. Er wordt geen off-label toepassing verwacht.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Ravulizumab kost €4.320 (AIP) per flacon van 300mg. De hoeveelheid die (intraveneus) moet worden toegediend is afhankelijk van het gewicht van de patiënt, zie tabel 2. De behandeling start met een oplaaddosis en na 2 weken volgt de onderhoudsfase waarbij de patiënt elke 8 weken een onderhoudsdosis krijgt.

**Tabel 2. Gewichtsafhankelijk doseringsschema ravulizumab voor volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan of gelijk aan 40 kg**

Lichaamsgewicht (kg)	Oplaaddosis (mg)	Onderhoudsdosis (mg)	Doseringsinterval
≥ 40 tot < 60	2400	3000	Om de 8 weken
≥ 60 tot < 100	2700	3300	Om de 8 weken
≥ 100	3000	3600	Om de 8 weken

In de registratiestudie van ravulizumab had 10% van de patiënten een gewicht tussen de 40 en 60 kg; 54% een gewicht tussen de 60 en 100 kg en 36% een gewicht boven de 100kg.<sup>9</sup> In deze BIA wordt op basis van deze verdeling een gewogen gemiddelde dosering berekend. Voor de oplaaddosis komt dit op 2.778 mg en voor de onderhoudsfase komt dit op 3.378 mg. Op basis van deze gemiddelden wordt het aantal flacons per toediening bepaald (zie tabel 3). Het Zorginstituut neemt geen kosten voor verspilling mee, aangezien er in de praktijk per gewichtsrang een vastgesteld aantal 'hele' flacons toegediend wordt. De totale behandelkosten voor het eerste half jaar komen daarmee op: €185.933. Een heel jaar behandelen kost €316.181.

Eculizumab kost €3.697,97 (AIP) per flacon van 300mg. De dosering is niet afhankelijk van het gewicht. De behandeling kent ook een oplaadfase; deze duurt 4 weken waarbij de patiënt wekelijks 900mg eculizumab krijgt toegediend (ook intraveneus). Vervolgens krijgt de patiënt 1.200mg in week 5 en daarna iedere 2 weken 1.200 mg.

De totale behandelkosten voor eculizumab komen in het eerste half jaar op: €207.086. Een heel jaar behandelen kost €384.589.

Tot slot merkt het Zorginstituut nog op dat is gebleken dat plasmawisseling (PE), plasmaferese (PP) en intraveneus immunoglobuline (IVIg) de serumconcentratie van ravulizumab verlagen. Een aanvullende dosis ravulizumab is vereist bij PE, PP of IVIg. Omdat het onduidelijk is hoe vaak dit noodzakelijk is, en of dit ook speelt bij de behandeling met eculizumab, heeft het Zorginstituut besloten om dit niet mee te nemen in deze BIA.

**Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van ravulizumab en eculizumab bij refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis.**

	<i><b>ravulizumab</b></i>	<i><b>eculizumab</b></i>
Prijs per 300mg flacon	€4.320	€3.697,97
Dosering initiële fase	gemiddeld 2.778 mg	4 x 900 mg
Aantal flacons initiële fase	9,26	12
Duur initiële fase	2 weken	4 weken
Duur onderhoudsfase eerste half jaar	24 weken	22 weken
Toedieningsfrequentie onderhoudsfase	Elke 8 weken	Elke 2 weken
Dosering onderhoudsfase	gemiddeld 3.378 mg	1.200 mg
Aantal flacons per onderhoudsdosering	11,26	4
Aantal toedieningen onderhoudsfase eerste half jaar	$24 / 8 = 3$	$22 / 2 = 11$
Aantal flacons onderhoudsfase eerste half jaar	$3 \times 11,26 = 33,78$	$11 \times 4 = 44$
Aantal toedieningen onderhoudsfase geheel jaar	$52 / 8 = 6,5$	$52 / 2 = 26$
Aantal flacons onderhoudsfase geheel jaar	$6,5 \times 11,26 = 73,19$	$26 \times 4 = 104$
<b>Totale kosten eerste half jaar</b>	<b>€ 185.933</b>	<b>€ 207.086</b>
<b>Totale kosten geheel jaar</b>	<b>€ 316.181</b>	<b>€ 384.589</b>

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Er wordt verder uitgegaan van 100% therapietrouw.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Alle patiënten die nu eculizumab gebruiken zullen overstappen naar ravulizumab.
- Alle patiënten die in studieverband ravulizumab hebben gekregen zullen hun behandeling hiermee voortzetten.
- Ieder jaar komen er 3 extra patiënten in aanmerking voor behandeling met ravulizumab.
- De overstappende patiënten en de patiënten die reeds ravulizumab gebruiken zullen gelijk bij start van jaar 1 met ravulizumab behandeld worden; voor de nieuwe patiënten wordt gerekend met een halfjaarcorrectie.
- De marktpenetratie is 100%.
- De therapietrouw is 100%.
- Er zijn geen patiënten die de behandeling staken.
- Er wordt uitgegaan van een gewogen gemiddelde gewicht op basis van de patiënten in de registratiestudie.
- In deze BIA wordt geen rekening gehouden met eventuele aanvullende toedieningen van ravulizumab na plasmawisseling (PE), plasmaferese (PP) en intraveneus immunoglobuline (IVIg). Hierover bestaat op dit moment nog teveel onzekerheid.





### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ravulizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ravulizumab aan het behandelarsenaal voor refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis.**

	Aantal patiënten		Kosten per patiënt ravulizumab		Kosten per patiënt eculizumab		Totale kosten ravulizumab	Totale kosten eculizumab	Meerkosten (incl. substitutie)
	Half jaar	Heel jaar	Half jaar	Heel jaar	Half jaar	Heel jaar			
Jaar 1	3	7	€ 185.933	€ 316.181	€ 207.086	€ 384.589	€ 2.771.064	€ 3.313.383	€ -542.319
Jaar 2	3	10	€ 185.933	€ 316.181	€ 207.086	€ 384.589	€ 3.719.606	€ 4.467.151	€ -747.544
Jaar 3	3	13	€ 185.933	€ 316.181	€ 207.086	€ 384.589	€ 4.668.149	€ 5.620.918	€ -952.769

## 4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een schatting van de totale kosten van vergoeding van ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 16 patiënten behandeld zullen worden met ravulizumab. Een deel van hen wordt het hele jaar behandeld à €316.181 per patiënt; het overige deel start in dat jaar met de behandeling, hiervoor zijn de kosten €185.933 per patiënt. De totale kosten komen daarmee op €4,7 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Wanneer rekening wordt gehouden met substitutie van eculizumab zullen er naar verwachting besparingen optreden. In het derde jaar na opname in het basispakket kunnen deze besparingen oplopen tot €1,0 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat uiteindelijk behandeld wordt met ravulizumab. Daarnaast bestaat er onzekerheid over de daadwerkelijke omvang van de besparingen. Het is namelijk niet bekend of er prijsonderhandelingen zijn geweest voor het geneesmiddel waarvoor substitutie wordt berekend. Indien de daadwerkelijke prijs van eculizumab in de praktijk >17% lager ligt dan de lijstprijs van eculizumab, zullen er (bij de huidige prijs van ravulizumab) meerkosten optreden bij de introductie van ravulizumab.

Het Zorginstituut benadrukt dat er vanwege de gelijke therapeutische waarde van ravulizumab t.o.v. eculizumab geen sprake mag zijn van meerkosten. Verder merkt het Zorginstituut op dat er over 4 jaar mogelijk ook biosimilars van eculizumab geregistreerd voor gMG op de markt komen, waarmee mogelijk een prijsdaling wordt ingezet.<sup>10</sup> Hiermee dient in de onderhandelingen rekening gehouden te worden. Tot slot kan opgemerkt worden dat er voor de behandeling van myasthenia gravis in de nabije toekomst mogelijk nieuwe geneesmiddelen beschikbaar komen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 11 september 2023.*



## 5 Referenties

- 1 European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics ravulizumab. 2023b.
- 2 Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 176-88.
- 3 Huijbers MG, Marx A, Plomp JJ, et al. Advances in the understanding of disease mechanisms of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 163-75.
- 4 Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021; 96: 114-22.
- 5 Spierziektencentrum Nederland. Richtlijn autoimmuun myasthenia gravis. 2022.
- 6 Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419832242.
- 7 Mantegazza R and Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617749134.
- 8 Ruiters AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2021 Jul;31(7):612-621. doi: 10.1016/j.nmd.2021.04.002. Epub 2021 Apr 24. PMID: 34034925.
- 9 Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVIDoa2100066.
- 10 European Commission. Union Register of medicinal products for human use: Soliris. Geraadpleegd op 29 september 2023 via <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h393.htm>