

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-  
Antikörper+, MuSK-Antikörper+)

Vom 15. August 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels .....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rozanolixizumab (Rystiggo) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>14</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>22</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rozanolixizumab am 1. März 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Februar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Rozanolixizumab nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rozanolixizumab (Rystiggo) gemäß Fachinformation**

Rystiggo wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Aufteilung der Patientenpopulation anhand des Antikörperstatus vorgenommen. Entsprechend der deutschen Leitlinie<sup>2</sup> und den Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren unterscheiden sich Patientinnen und Patienten mit Anti-MuSK- und Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG unter anderem im Krankheitsverlauf und im Ansprechen auf verschiedene Therapieoptionen, wie zum Beispiel Thymektomie und die Behandlung mit Komplementinhibitoren. Daher wird eine separate Betrachtung der Patientengruppen als sachgerecht erachtet.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rozanolixizumab wie folgt bewertet:

Für a) Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, liegt für Rozanolixizumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für b) Erwachsene mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, liegt für Rozanolixizumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Begründung:**

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studie MG0003 vor. Dabei handelt es sich um eine drei-armige doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Rozanolixizumab gegenüber Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit Anti-AChR- und Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG über einen Behandlungszyklus verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer gMG der Klassen IIa bis IVb gemäß der Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) zum Zeitpunkt des Screenings. Patientinnen und Patienten der MGFA-Klasse I, d.h. mit rein okulärer MG, und MGFA-Klasse V entsprechend einer intubationsbedürftigen gMG (d.h. myasthene Krise) wurden nicht untersucht. Die

---

2 Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 25.06.2024).

Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mussten zum Screening und zu Baseline krankheitsspezifische Symptome aufweisen (MG-ADL-Score  $\geq 3$  Punkte (mit  $\geq 3$  Punkten aus nicht-okulären Symptomen) und QMG-Score  $\geq 11$  Punkte).

Es wurden insgesamt 133 Personen im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm mit der zulassungskonformen Dosierung (n = 66) und in den Placebo-Arm (n = 67) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert zu Baseline nach MuSK-Antikörperstatus (+/-) sowie AChR-Antikörperstatus (+/-).

Die Behandlung wurde über die Dauer von einem Behandlungszyklus von 6 Wochen durchgeführt. Danach schloss sich eine Nachbeobachtungsphase über 8 Wochen (bis Tag 99) an. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine Begleitmedikation mit verlaufsmodifizierenden, immunsuppressiven sowie symptomatischen medikamentösen Therapien.

Für die Zulassung von Rozanolixizumab wurde von der europäischen Zulassungsbehörde ergänzend zur pivotalen Studie MG0003 die bis dahin verfügbaren Langzeitdaten der einarmigen Extensionsstudien MG0004 und MG0007 betrachtet. Diese Daten wurden aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier berücksichtigt. Die diesbezüglich vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten waren darüber hinaus nicht adäquat aufbereitet.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation erfolgt die Anwendung von Rozanolixizumab in Behandlungszyklen, die in patientenindividuellen Abständen entsprechend der klinischen Beurteilung verabreicht werden. Vor dem Hintergrund, dass es sich nicht um eine kontinuierliche Behandlung, sondern um eine Behandlung in patientenindividuell unterschiedlich häufigen Zyklen im zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt, werden die vorliegenden Daten zum Ende des Behandlungszyklus an Tag 43 für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

#### a) Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Für die vorliegend betrachtete Patientengruppe der Erwachsenen mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG legt der pharmazeutische Unternehmer nur die Daten der Gesamtpopulation der Studie MG0003 vor. Diese umfasst auch die Teilpopulation mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG und Personen ohne bestätigten positiven AChR-Antikörperstatus. Geeignete Informationen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation durch den Antikörperstatus wurden nicht eingereicht. Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation mit positivem MuSK-Antikörperstatus zeigen sich in den Baseline-Werten hinsichtlich der Symptomlast und der Krankheitsdauer. Da  $> 90\%$  der Gesamtpopulation nach IWRS Randomisierung einen positiven AChR-Antikörperstatus aufweisen, wird die Gesamtpopulation dennoch dargestellt.

#### Mortalität

Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.

## Morbidität

### *Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)*

Der MG-ADL ist ein in der Versorgung etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der die Symptomatik der Myasthenia gravis und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Haarekämmen oder Zähneputzen, Aufstehen von einem Stuhl, Vorkommen von Doppelbildern und hängende Augenlider erfasst.

In der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse mit einer Responderschwelle von 15 % (Verbesserung  $\geq 4$  Punkte) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixumab gegenüber Placebo zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus.

Das Regressionsmodell konnte jedoch unter Einbezug der kontinuierlich skalierten Baseline-Werte nicht konvergieren, daher konnten in der vorliegenden Auswertung die Baseline-Werte nicht vollumfänglich einbezogen werden.

### *Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)*

In der Studie MG0003 wurde zur Untersuchung der krankheitsspezifischen Symptomatik zudem auch der QMG erhoben. Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bzw. der Ärztin berichteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-QoL-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.

Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den QMG als nicht bewertungsrelevant ein und legt keine *post hoc* durchgeführten Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % vor. Die vorliegenden Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertungen des QMG zeigen zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rozanolixumab, jedoch kann die klinische Relevanz auf Basis der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden.

Auch unter Berücksichtigung, dass weitere aussagekräftigere Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vorliegen, wird in der Gesamtschau der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### *Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome“ (MG Symptoms PRO)*

Der MG Symptoms PRO ist ein selbstberichteter vom pharmazeutischen Unternehmer selbst entwickelter Fragebogen zur Erfassung indikationsspezifischer Symptome in der Indikation Myasthenia gravis. Der MG Symptoms PRO erfasst mit insgesamt 42 Items 5 Domänen: Okulare, bulbäre und respiratorische Symptome, sowie physische Müdigkeit und Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit. Es kann ein Score zwischen 0 bis 100 erreicht werden, wobei ein höherer Wert auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hindeutet. Da der MG Symptoms PRO die Krankheitssymptomatik der gMG detaillierter erfasst als die in der klinischen Praxis etablierten Fragebögen „MG-ADL“ und „QMG“, wird der Endpunkt trotz der Doppelerfassung der meisten krankheitsspezifischen Symptome herangezogen.

In den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten *post hoc* durchgeführten Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % (Verbesserung  $\geq 15$  Punkte für die jeweilige Domäne) und Einbezug der Baseline-Werte zeigte sich in den Domänen „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“, „Okulare Symptome“ und „Bulbäre Symptome“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Rozanolixumab gegenüber Placebo zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus. In der Domäne „Physische Müdigkeit“ lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der MG Symptoms PRO Domäne „Respiratorische Symptome“ konnte das Regressionsmodell (sowohl dichotom als auch kontinuierlich skaliert) unter Einbezug der Baseline-Werte als Variable nicht konvergieren.

Das Regressionsmodell zur Berechnung der Responderanalyse der Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ konnte unter Verwendung der kontinuierlichen skalierten Baseline-Werte nicht konvergieren, so dass in der vorliegenden Auswertung die Baseline-Werte nicht vollumfänglich einbezogen wurden.

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MG0003 anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life-5-Dimensions (EQ 5D-VAS) erhoben. In den vom pharmazeutischen Unternehmer *post hoc* durchgeführten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15 % zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rozanolixumab und Placebo zum Ende der 6-wöchigen Behandlungsphase.

Das Regressionsmodell konnte jedoch unter Einbezug der kontinuierlich skalierten Baseline-Werte nicht konvergieren, daher konnten in der vorliegenden Auswertung die Baseline-Werte nicht vollumfänglich einbezogen werden.

#### *Auswertungen zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Tag 99)*

Für die Studiendaten erhoben zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Tag 99) wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine Auswertungen vorgelegt, in denen die Baseline-Werte des jeweiligen Instruments in der Durchführung der (stratifizierten) logistischen Regression als Variable berücksichtigt wurden. Zudem sind die Ergebnisse für die Versorgungssituation in Deutschland von nachrangiger Bedeutung, weil nicht die Möglichkeit bestand entsprechend der klinischen Beurteilung einen erneuten Behandlungszyklus zu beginnen. Insgesamt werden die Daten daher nicht im Beschluss dargestellt.

Die Auswertungen ohne Einbezug der Baseline-Werte als Variable zeigen für den MG-ADL und die verschiedenen Domänen des MG Symptoms PRO zum Behandlungsende keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Darüber hinaus wurden als patientenrelevante Endpunkte zum Ende der Nachbeobachtungszeit die selbstberichteten Fragebögen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Change (PGI-C) erhoben. Diese Endpunkte wurden zum Ende der 6-wöchigen Behandlungsphase nicht erfasst. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rozanolixumab und Placebo zum Ende der Nachbeobachtungzeit für die Endpunkte „PGI-S Ansprechen“<sup>3</sup> und „PGI-C Ansprechen“<sup>4</sup>.

---

<sup>3</sup> definiert als das Erreichen der Kategorie 1 („keine Symptome“) oder Kategorie 2 („milde Symptome“).

<sup>4</sup> definiert als das Erreichen der Kategorie 1 („sehr große Verbesserung“) oder Kategorie 2 („große Verbesserung“).

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MG0003 mittels des patientenberichteten Fragebogens „Myasthenia Gravis Quality of Life 15“ (MG-QoL15r) erhoben. Der MG-QoL15r erfasst das psychische Wohlbefinden und die soziale Aktivität der Patientinnen und Patienten.

In der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse mit einer Responderchwelle von 15 % (Verbesserung  $\geq$  5 Punkte) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus.

Zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Tag 99) lag entsprechend der Auswertung ohne Einbezug der Baseline-Werte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

### Nebenwirkungen

Es wurden für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ unerwünschte Ereignisse (UE) berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der Beobachtungsphase (Tag 99) aufgetreten sind.

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es wurden für die Studie keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab zur Behandlung Erwachsener mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, liegen Ergebnisse zur Gesamtpopulation der randomisierten kontrollierten Studie MG0003 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo vor. In beiden Studienarmen erhielten die meisten Patientinnen und Patienten eine vor Studienbeginn stabil eingestellte Standardtherapie aus Acetylcholinesterase-Hemmern, Steroiden und/oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich Vorteile für Rozanolixizumab gegenüber Placebo in der krankheitsspezifischen Symptomatik, das heißt im MG-ADL sowie in den Domänen „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“, „Okulare Symptome“ und „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO in den Responderanalysen zu Tag 43. Aus der Domäne „Physische Müdigkeit“ sowie dem EQ-5D VAS lassen sich weder Vor- noch Nachteile von Rozanolixizumab gegenüber Placebo zum Behandlungsende an Tag 43 ableiten. Zur Domäne „Respiratorische Symptome“ des MG Symptoms PRO liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des MG-QoL15r ein Vorteil für Rozanolixizumab gegenüber Placebo zum Ende des Behandlungszyklus.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Rozanolixizumab weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der Standardtherapie, feststellen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Rozanolixizumab auf Basis der positiven Effekte in Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, Domänen „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“, „Okulare Symptome“ und „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO) – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.

#### Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential der Studie MG0003 wird für die betrachtete Gesamtpopulation als niedrig eingestuft. Unsicherheiten bestehen jedoch dadurch, dass keine Daten vorliegen, in denen ausschließlich die zu bewertende Teilpopulation der Anti-AChR-Antikörper-positiven Personen mit gMG einbezogen wurden. Die Anti-MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten weisen im Allgemeinen eine höhere Symptomlast auf, haben eine etwas abweichende Symptomatik und tendieren eher zu myasthenen Krisen als Personen mit positivem AChR-Antikörperstatus. Zudem ist bekannt, dass die beiden Patientengruppen nicht auf alle Therapieoptionen im Anwendungsgebiet gleichermaßen ansprechen, so dass es grundsätzlich angezeigt gewesen wäre zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch die eingeschlossenen Personen ohne Anti-AChR-Antikörper vorliegt.

Da neben den beschriebenen Unterschieden auch die Probleme bei der Durchführung der stratifizierten logistischen Regression unter Einbezug der Baseline-Werte darauf hindeuten, dass eine heterogene Population vorliegt, ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Darüber hinaus sind aufgrund der kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer – auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung – keine Aussagen zu längerfristigen Effekten möglich.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

#### b) Erwachsene mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Für die Teilpopulation der Personen mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertungen vor, bei denen der historische Antikörperstatus berücksichtigt wurde. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen mit dem Antikörperstatus zu Baseline sowie zu IWRS (Interactive Web Response System)-Randomisierung nach. Insgesamt wird das Vorgehen bzw. die Zuordnung einzelner Personen zur Anti-MuSK-Antikörper-positiven Patientengruppe als nicht ausreichend nachvollziehbar angesehen. Da die Auswertung bezüglich des Antikörperstatus zur IWRS-Randomisierung die ITT-Population am ehesten abbildet, wird diese für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die allgemeinen Ausführungen zu den verschiedenen Messinstrumenten wird auf die Angaben bei Patientengruppe a) verwiesen.

#### Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

## Morbidität

### *MG-ADL*

Zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus zeigte sich in der Responderanalyse mit einer Responderschwelle von 15 % (Verbesserung  $\geq 4$  Punkte) für den Endpunkt MG-ADL kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *MG Symptoms PRO*

In den *post hoc* durchgeführten Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % (Verbesserung  $\geq 15$  Punkte für die jeweilige Domäne) zeigte sich in den verschiedenen Domänen des MG Symptoms PRO kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rozanolixumab und Placebo zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus.

### *QMG*

Auch für die Patientengruppe der Anti-MuSK-Antikörper-positiven Personen mit gMG führte der pharmazeutische Unternehmer *post hoc* keine Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % für den QMG durch. Für die vorliegenden Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertungen des QMG liegen keine Angaben zur Einschätzung der statistischen Signifikanz (p-Wert) und klinischen Relevanz (Hedges' g) vor. Eine Bewertung des Effekts ist daher auf Basis der vorliegenden Auswertung nicht möglich.

### *Auswertungen zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Tag 99)*

Es liegen keine Auswertungen nach IWRS-Randomisierung für die Patientengruppe mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG vor.

## Lebensqualität

Zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus zeigte sich in der Responderanalyse mit einer Responderschwelle von 15 % (Verbesserung  $\geq 4$  Punkte) für den MG-QoL15r kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Nebenwirkungen

Weder im Placebo- noch im Rozanolixumab-Arm sind schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE oder UE, die zum Studienabbruch führten, aufgetreten.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Rozanolixumab zur Behandlung Erwachsener mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind, liegen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie MG0003 zur Teilpopulation mit MuSK-positivem Antikörperstatus nach IWRS-Randomisierung im Vergleich zu Placebo vor. In beiden Studienarmen erhielten die meisten Patientinnen und Patienten eine vor Studienbeginn stabil eingestellte Standardtherapie aus Acetylcholinesterase-Hemmern, Steroiden und/oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva.

In der Studie MG0003 ereigneten sich keine Todesfälle. Ebenso traten innerhalb der Anti-MuSK-Antikörper-positiven Patientengruppe keine schweren oder schwerwiegenden UEs oder UEs auf, die zu einem Studienabbruch geführt haben. Es lassen sich somit aus den Daten zur Mortalität und Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Sowohl für die Endpunkte zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, MG Symptoms PRO) und zum Gesundheitszustand als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MG-QoL15r) zeigen sich weder Vor- noch Nachteile mit Rozanolixizumab gegenüber Placebo zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität somit nicht möglich.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Rozanolixizumab zur Behandlung Erwachsener mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential der Studie MG0003 wird für die Teilpopulation mit MuSK-positiven Antikörperstatus als hoch erachtet. Diese Einschätzung basiert vor allem auf der sehr geringen Fallzahl. Die sehr geringe Fallzahl führt auch dazu, dass nicht dieselben Auswertungen wie für die Gesamtpopulation durchgeführt werden konnten und somit die Baseline-Werte nicht in die Auswertung der Responderanalysen mit einbezogen wurden.

Zudem sind die verschiedenen Auswertungsstrategien bezüglich Zuordnung des Antikörperstatus undurchsichtig. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher insgesamt nicht auszuschließen.

Darüber hinaus sind aufgrund der kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer – auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung – keine Aussagen zu längerfristigen Effekten möglich.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Rystiggo“ mit dem Wirkstoff „Rozanolixizumab“. Rozanolixizumab wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind. Rystiggo wurde als Orphan Drug zugelassen.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie MG0003 vor, in der Rozanolixizumab gegenüber Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit Anti-AChR- und Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG über einen 6-wöchigen Behandlungszyklus und einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase verglichen wurde.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen entsprechend des Antikörperstatus unterschieden: a) mit Anti-AChR-Antikörper-positiver und b) mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG.

#### Patientengruppe a) Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Für die Patientengruppe a) wurden nur Daten für die Gesamtpopulation vorgelegt. Auswertungen, in der nur die Personen mit AChR-positivem Antikörperstatus berücksichtigt werden, wurden nicht durchgeführt. In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich Vorteile für Rozanolixizumab gegenüber Placebo in der krankheitsspezifischen Symptomatik, das heißt im MG-ADL sowie in den Domänen „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“, „Okulare Symptome“ und „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO in den Responderanalysen zu Tag 43. Aus der Domäne „Physische Müdigkeit“ sowie dem EQ-5D VAS lassen sich weder Vor- noch Nachteile von Rozanolixizumab gegenüber Placebo zum Behandlungsende an Tag 43 ableiten. Zur Domäne „Respiratorische Symptome“ des MG Symptoms PRO liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des MG-QoL15r ein Vorteil für Rozanolixizumab gegenüber Placebo zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Rozanolixizumab weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 14 Wochen feststellen.

Unsicherheiten bestehen insbesondere dadurch, dass keine Daten vorliegen, in denen ausschließlich die zu bewertende Teilpopulation einbezogen wurde. Darüber hinaus sind aufgrund der kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer – auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung – keine Aussagen zu längerfristigen Effekten möglich.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Patientengruppe a) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

#### Patientengruppe b) Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

In der Studie MG0003 ereigneten sich keine Todesfälle. Ebenso traten innerhalb der Anti-MuSK-Antikörper-positiven Patientengruppe im Studienverlauf von 14 Wochen keine schweren oder schwerwiegenden UEs oder UEs, die zu einem Studienabbruch geführt haben, auf. Sowohl für die Endpunkte zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, MG Symptoms PRO) und zum Gesundheitszustand als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MG-QoL15r) zeigen sich weder Vor- noch Nachteile mit Rozanolixizumab gegenüber Placebo zum Ende des 6-wöchigen Behandlungszyklus. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der Daten somit nicht möglich.

Das Verzerrungspotential wird insbesondere durch die sehr geringe Fallzahl als hoch erachtet. Zudem sind die verschiedenen Auswertungsstrategien bezüglich der Zuordnung des Antikörperstatus undurchsichtig. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher insgesamt nicht auszuschließen.

Darüber hinaus sind aufgrund der kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer – auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung – keine Aussagen zu längerfristigen Effekten möglich.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Dem vorliegenden Beschluss werden für die Anti-AChR-Antikörper-positiv gMG (Patientenpopulation a) die Angaben aus dem Dossier des zum Zeitpunkt der Beschlussfassung laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Efgartigimod alfa zugrunde gelegt. Für die Anti-MuSK-Antikörper-positiv gMG (Patientenpopulation b) werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem vorliegenden Dossier zugrunde gelegt.

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiv gMG in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiv gMG anzusehen.

In vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiv gMG wurde mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eine deutlich höhere (ca. 14 000 - 16 800) bzw. mit Beschluss vom 20. April 2023 zum Wirkstoff Ravulizumab eine deutlich niedrigere (800 – 1 200) Anzahl an Patientinnen und Patienten ermittelt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Efgartigimod alfa beziehen sich auf alle Erwachsenen mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, ohne Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Ravulizumab hingegen beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten und stellen somit nur einen Teil der aktuellen Anti-AChR-Antikörper-positiv gMG Zielpopulation dar. Frühere Verfahren zu Anti-MuSK-Antikörper-positiv gMG liegen nicht vor.

Für die Anti-MuSK-Antikörper-positiv gMG ist die Herleitung der Patientenzahlen insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Diese ergeben sich u. a. aus den der Prävalenzrate der Myasthenia gravis zugrunde gelegten Routinedaten, welche aus lediglich zwei Bundesländern stammen, einer fehlenden Abgrenzung der generalisierten von der okulären Myasthenia gravis sowie Unsicherheiten bezüglich des Anteilswerts von Patientinnen und Patienten, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität/Krankheitsschwere, welche nicht gemäß den Kriterien der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ erfolgte. Darüber hinaus bestehen

Unklarheiten zum Anteilswert der Anti-MuSK-Antikörper-positiven Personen mit gMG auf Basis des Myasthenie Registers.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rystiggo (Wirkstoff: Rozanolixizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rozanolixizumab sollten durch in der Therapie mit neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

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

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

#### Behandlungsdauer:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlene Dosierung als Berechnungsgrundlage herangezogen. Ein Behandlungszyklus von Rozanolixizumab dauert 6 Wochen. Die Initiierung eines erneuten Behandlungszyklus erfolgt patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung. Laut Angaben der Fachinformation hatten im klinischen Entwicklungsprogramm die meisten Studienteilnehmenden behandlungsfreie Intervalle von 4 – 13 Wochen. Diese Spanne wird für die Kostenberechnung herangezogen.

Der Acetylcholinesterase-Hemmer Neostigmin wird mehrmals täglich patientenindividuell unterschiedlich angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rozanolixumab	1x alle 7 Tage pro 6 Wochenzyklus	5,2	6	31,2
	1x alle 7 Tage pro 6 Wochenzyklus	2,7	6	16,2
Patientenindividuelle Standardtherapie				
Azathioprin	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednison	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Pyridostigmin	kontinuierlich 2 – 4 x täglich	365	1	365
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich			
Distigmin	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Mycophenolat Mofetil <sup>5</sup>	kontinuierlich 0,5 – 2,5 g täglich	365	1	365

### Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>6</sup> zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

<sup>5</sup> Mycophenolat Mofetil ist im betrachteten Anwendungsgebiet nicht zugelassen, jedoch im Rahmen des Off label use (AM-RL Anlage VI) bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit erstattungsfähig.

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahres-durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rozanolixizumab	560 mg für $\geq 70$ bis $< 100$ kg KG	560 mg	2 x 280 mg	31,2	62,4 x 280 mg
	560 mg für $\geq 70$ bis $< 100$ kg KG	560 mg	2 x 280 mg	16,2	32,4 x 280 mg
Patientenindividuelle Standardtherapie					
Azathioprin	2 mg/kg KG = 155 mg –	155 mg –	1 x 100 mg + 1 x 50 mg –	365	365 x 100 mg + 365 x 50 mg
	3 mg/kg KG = 233 mg	233 mg	2 x 100 mg + 0,5 x 75 mg		730 x 100 mg + 182,5 x 75 mg
Prednisolon	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
	15 mg	15 mg	1 x 5 mg 1 x 10 mg		365 x 5 mg + 365 x 10 mg
Prednison	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
	15 mg	15 mg	1 x 5 mg + 1 x 10 mg		365 x 5 mg + 365 x 10 mg
Pyridostigmin	10 mg –	30 mg –	3 x 10 mg –	365	1095 x 10 mg
	540 mg	1080 mg	6 x 180 mg		2190 x 180 mg
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich				
Distigmin	10 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Mycophenolat Mofetil	500 mg –	500 mg –	1 x 500 mg –	365	365 x 500 mg –
	2500 g	2500 g	5 x 500 mg		1825 x 500 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## Kosten der Arzneimittel:

a) Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rozanolixumab 280 mg	1 ILO	10 415,62 €	2,00 €	591,55 €	9 822,07 €
Patientenindividuelle Standardtherapie					
Azathioprin <sup>7</sup> 100 mg	100 FTA	58,01 €	2,00 €	3,69 €	52,32 €
Azathioprin <sup>7</sup> 75 mg	100 FTA	49,83 €	2,00 €	3,05 €	44,78 €
Azathioprin <sup>7</sup> 50 mg	100 FTA	40,67 €	2,00 €	2,32 €	36,35 €
Prednisolon <sup>7</sup> 5 mg	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednisolon <sup>7</sup> 10 mg	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Prednison <sup>7</sup> 5 mg	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Prednison <sup>7</sup> 10 mg	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,78 €	18,45 €
Pyridostigmin bromid 10 mg	100 FTA	23,23 €	2,00 €	1,51 €	19,72 €
Pyridostigmin bromid 180 mg	100 RET	264,12 €	2,00 €	32,00 €	230,12 €
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich				
Distigmin bromid 5 mg	50 TAB	108,59 €	2,00 €	5,39 €	101,20 €
Mycophenolat mofetil <sup>7</sup> 500 mg	250 FTA	409,94 €	2,00 €	31,53 €	376,41 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024

b) Erwachsene mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rozanolixumab 280 mg	1 ILO	10 415,62 €	2,00 €	591,55 €	9 822,07 €
Patientenindividuelle Standardtherapie					

<sup>7</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Azathioprin <sup>7</sup> 100 mg	100 FTA	58,01 €	2,00 €	3,69 €	52,32 €
Azathioprin <sup>7</sup> 75 mg	100 FTA	49,83 €	2,00 €	3,05 €	44,78 €
Azathioprin <sup>7</sup> 50 mg	100 FTA	40,67 €	2,00 €	2,32 €	36,35 €
Prednisolon <sup>7</sup> 5 mg	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednisolon <sup>7</sup> 10 mg	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Prednison <sup>7</sup> 5 mg	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Prednison <sup>7</sup> 10 mg	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,78 €	18,45 €
Pyridostigmin bromid 10 mg	100 FTA	23,23 €	2,00 €	1,51 €	19,72 €
Pyridostigmin bromid 180 mg	100 RET	264,12 €	2,00 €	32,00 €	230,12 €
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich				
Distigmin bromid 5 mg	50 TAB	108,59 €	2,00 €	5,39 €	101,20 €
Mycophenolat mofetil <sup>7</sup> 500 mg	250 FTA	409,94 €	2,00 €	31,53 €	376,41 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

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

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

b) Erwachsene mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Rozanolixizumab (Rystiggo); Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung; Stand: März 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Am 29. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rozanolixizumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Juni 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 25. Juli 2024 vorgelegt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juli 2024 31. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken