



Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	5
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rozanolixizumab (Rystiggo) gemäß Fachinformation	5
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	5
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten	14
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	19
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
I.	Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rozanolixizumab wie folgt ergänzt:	24

II.	Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.	34
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B.	Bewertungsverfahren.....	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH.....	87
5.3	Stellungnahme von Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH).....	91
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb und Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel.....	100
5.5	Stellungnahme der argenx Germany GmbH.....	113
5.6	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	119
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	125
D.	Anlagen	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	129

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Rozanolixizumab nicht abgestellt.

¹ 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 Leitlinie² 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 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mussten zum Screening und zu Baseline krankheitsspezifische Symptome aufweisen (MG-ADL-Score ≥ 3 Punkte (mit ≥ 3 Punkten aus nicht-okulären Symptomen) und QMG-Score ≥ 11 Punkte).

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

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 ≥ 4 Punkte) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab 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 Rozanolixizumab, 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 ≥ 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 Rozanolixizumab 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 Rozanolixizumab 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 Rozanolixizumab und Placebo zum Ende der Nachbeobachtungszeit für die Endpunkte „PGI-S Ansprechen“³ und „PGI-C Ansprechen“⁴.

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.

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

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

In der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse mit einer Resonderschwelle von 15 % (Verbesserung ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 Rozanolixumab 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 Rozanolixumab 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-positive 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-positive 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-positiver 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-positiven gMG anzusehen.

In vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven 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-positiven Zielpopulation dar. Frühere Verfahren zu Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG liegen nicht vor.

Für die Anti-MuSK-Antikörper-positive 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

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-Steuer (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				
Rozanolixizumab	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 ⁵	kontinuierlich 0,5 – 2,5 g täglich	365	1	365

Verbrauch:

⁵ 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.

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“⁶ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

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 ≥ 70 bis < 100 kg KG	560 mg	2 x 280 mg	31,2	62,4 x 280 mg
	560 mg für ≥ 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:

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de.

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					
Rozanolixizumab 280 mg	1 ILO	10 415,62 €	2,00 €	591,55 €	9 822,07 €
Patientenindividuelle Standardtherapie					
Azathioprin ⁷ 100 mg	100 FTA	58,01 €	2,00 €	3,69 €	52,32 €
Azathioprin ⁷ 75 mg	100 FTA	49,83 €	2,00 €	3,05 €	44,78 €
Azathioprin ⁷ 50 mg	100 FTA	40,67 €	2,00 €	2,32 €	36,35 €
Prednisolon ⁷ 5 mg	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednisolon ⁷ 10 mg	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Prednison ⁷ 5 mg	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Prednison ⁷ 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 ⁷ 500 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

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

⁷ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rozanolixizumab 280 mg	1 ILO	10 415,62 €	2,00 €	591,55 €	9 822,07 €
Patientenindividuelle Standardtherapie					
Azathioprin ⁷ 100 mg	100 FTA	58,01 €	2,00 €	3,69 €	52,32 €
Azathioprin ⁷ 75 mg	100 FTA	49,83 €	2,00 €	3,05 €	44,78 €
Azathioprin ⁷ 50 mg	100 FTA	40,67 €	2,00 €	2,32 €	36,35 €
Prednisolon ⁷ 5 mg	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednisolon ⁷ 10 mg	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Prednison ⁷ 5 mg	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Prednison ⁷ 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 ⁷ 500 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

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) 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



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Rozanoliximumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+)

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 10.09.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rozanoliximumab wie folgt ergänzt:

Rozanolixizumab

Beschluss vom: 15. August 2024
In Kraft getreten am: 15. August 2024
BAnz AT 25.09.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Januar 2024):

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):

Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Rozanolixizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 der Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Rozanolixizumab als Zusatztherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Rozanolixizumab:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der krankheitsspezifischen Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im Myasthenia Gravis Quality of Life 15-Item Scale Score.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MG0003: RCT der Phase III, Rozanolixizumab versus Placebo, 1 Behandlungszyklus (42 Tage) + 8 Wochen Nachbeobachtung, Gesamtpopulation

Mortalität

Endpunkt	Rozanolixizumab n = 66	Placebo n = 67
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.	

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Juni 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 25. Juli 2024, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Rozanolixizumab n = 66	Placebo n = 67	Rozanolixizumab versus Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Krankheitsspezifische Symptomatik - Myasthenia Gravis (MG) Activities of Daily Living (ADL)^c			
Einmalige Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte an Tag 43	30 (45,5)	10 (14,9)	3,35 [1,80; 6,23] ^d ; <0,001
Krankheitsspezifische Symptomatik - MG Symptoms PRO^e			
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	34 (51,5)	19 (28,4)	1,81 [1,18; 2,80] ^d ; 0,007
Domäne „Physische Müdigkeit“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	31 (47,0)	26 (38,8)	1,19 [0,80; 1,77]; 0,395
Domäne „Bulbäre Symptome“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	34 (51,5)	16 (23,9)	2,05 [1,26; 3,34]; 0,004
Domäne „Respiratorische-Symptome“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	25 (37,9)	17 (25,4)	Modell nicht konvergiert ^f
Domäne „Okulare Symptome“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	20 (30,3)	11 (16,4)	2,17 [1,13; 4,14]; 0,019
Allgemeiner Gesundheitszustand - Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L^g			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	26 (39,4)	19 (28,4)	1,41 [0,90; 2,20] ^d ; 0,138

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Rozanolixizumab n = 66	Placebo n = 67	Rozanolixizumab versus Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale Score (MG-QoL15r-Score)^h			
Einmalige Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte an Tag 43	31 (47,0)	12 (17,9)	2,58 [1,46; 4,56]; 0,001

Nebenwirkungenⁱ

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Rozanolixizumab n = 64	Placebo N = 67	Rozanolixizumab versus Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^j p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	52 (81,3)	45 (67,2)	n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	3 (4,7)	3 (4,7)	1,05 [0,22; 5,00]; 0,954
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	5 (7,8)	6 (9,0)	0,87 [0,28; 2,72]; 0,814
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	2 (3,1)	2 (3,1)	1,05 [0,15; 7,21]; 0,963
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)			
Es sind keine schweren UE ≥ 5 % aufgetreten.			
SUE nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)			
Es sind keine SUE ≥ 5 % aufgetreten.			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)			
Es sind keine UE von besonderem Interesse aufgetreten.			
<p>a. Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariaten „Behandlung“ und den Baseline-Wert des betrachteten Endpunkts sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).</p> <p>b. Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.</p> <p>c. Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.</p> <p>d. Einbezug des Baseline-Wertes als dichotomisierte Variable (≤ Median; > Median).</p> <p>e. Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.</p> <p>f. Unter Einbezug des Baseline-Werts konnte kein Parameterschätzer unabhängig von der Skalierung (dichotom oder kontinuierlich) abgeleitet werden.</p> <p>g. Höhere Werte korrespondieren mit einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>h. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.</p> <p>i. Die Auswertung erfolgte bis zum Beobachtungsende (Tag 99, Visite 14).</p> <p>j. Es wurde eine logistische Regression mit der Kovariate „Behandlung“ durchgeführt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>			

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MG0003: RCT der Phase III, Rozanolixizumab versus Placebo, 1 Behandlungszyklus (42 Tage) + 8 Wochen Nachbeobachtung, Teilpopulation mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver² generalisierter Myasthenia gravis

Mortalität

Endpunkt	Rozanolixizumab n = 6	Placebo n = 7
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.	

² ITT-Population der Personen mit einem positiven Anti-MuSK-Antikörperstatus Population nach IWRS-Randomisierung.

Morbidität

Endpunkt	Rozanolixizumab n = 6	Placebo n = 7	Rozanolixizumab versus Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Krankheitsspezifische Symptomatik - MG-ADL^c			
Einmalige Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte an Tag 43	5 (83,1)	1 (14,3)	5,83 [0,92; 37,08]; 0,061
Krankheitsspezifische Symptomatik - MG Symptoms PRO^d			
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	4 (66,7)	1 (14,3)	4,67 [0,70; 31,22]; 0,112
Domäne „Physische Müdigkeit“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	5 (83,3)	1 (14,3)	5,83 [0,92; 37,08]; 0,061
Domäne „Bulbäre Symptome“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	4 (66,7)	1 (14,3)	4,67 [0,70; 31,22]; 0,112
Domäne „Respiratorische Symptome“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	5 (83,3)	1 (14,3)	5,83 [0,92; 37,08]; 0,061
Domäne „Okulare Symptome“			
Einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte an Tag 43	4 (66,7)	0	10,29 [0,66; 159,30]; 0,095

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Rozanolixizumab n = 6	Placebo n = 7	Rozanolixizumab versus Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
MG-Qol15r-Score^h			
Einmalige Verbesserung des MG-Qol15r-Scores um ≥ 5 Punkte an Tag 43	5 (83,3)	1 (14,3)	5,83 [0,92; 37,08]; 0,061

Nebenwirkungenⁱ

Endpunkt	Rozanolixizumab n = 5	Placebo n = 7	Rozanolixizumab versus Placebo
MedDRA-Systemorganklassen/			

Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]^a p-Wertⁱ
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	4 (80,0)	3 (42,9)	n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0	0	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	0	0	-
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0	0	-

a. Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.
b. Die p-Werte und das 95 %-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.
c. Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.
d. Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.
e. Höhere Werte korrespondieren mit einem besseren Gesundheitszustand.
f. Es wurde eine logistische Regression mit der Kovariate „Behandlung“ durchgeführt.
g. Die Analyse basiert auf der Auswertungsstrategie („Hypothetical & Treatment Policy Strategy“) bei der die Gabe einer Notfalltherapie dazu führt, dass die betroffene erkrankte Person in der Auswertung als fehlend klassifiziert wird. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen wird davon ausgegangen, dass dies auf 3 Personen aus der Placebo-Kohorte sowie 1 Person aus dem Interventionsarm zutraf.
h. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.
i. Die Auswertung erfolgte bis zum Beobachtungsende (Tag 99, Visite 14).
j. Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Verwendete Abkürzungen:
AChR: Acetylcholin-Rezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n.b. nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

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

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

ca. 6 300 – 19 000 Patientinnen und Patienten

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

ca. 170 – 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rozanolixizumab	318 235,07 € - 612 897,17 €
Patientenindividuelle Standardtherapie	
Azathioprin	323,65 € - 463,66 €
Prednisolon	47,82 € - 103,67 €
Prednison	52,23 € - 119,57 €
Pyridostigmin	215,93 € - 5 039,63 €
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich
Distigmin	1 477,52 €
Mycophenolat Mofetil ³	549,56 € - 2 747,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

³ 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rozanolixumab	318 235,07 € - 612 897,17 €
Patientenindividuelle Standardtherapie	
Azathioprin	323,65 € - 463,66 €
Prednisolon	47,82 € - 103,67 €
Prednison	52,23 € - 119,57 €
Pyridostigmin	215,93 € - 5 039,63 €
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich
Distigmin	1 477,52 €
Mycophenolat Mofetil ⁴	549,56 € - 2 747,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

⁴ 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.

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.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 25.09.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?2>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Februar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Rozanolixizumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. Juli 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) - Gemeinsame



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rozanolixizumab
- **Handelsname:** Rystiggo
- **Therapeutisches Gebiet:** Myasthenia gravis (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** UCB Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1042)

Modul 1

(PDF 569,05 kB)

Modul 2

(PDF 1,11 MB)

Modul 3A

(PDF 1,01 MB)

Modul 3B

(PDF 978,17 kB)

Modul 4A

(PDF 4,17 MB)

Modul 4B

(PDF 2,19 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1063/>

03.06.2024 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,49 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 430,85 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.07.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rozanolixizumab - 2024-03-01-D-1042*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 08.07.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rozanolixumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) - Gemeinsame
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Juli 2024 um 10:32 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
UCB Pharma GmbH	24.06.2024
Merck Healthcare Germany GmbH	17.06.2024
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)	21.06.2024
Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Chefarzt der Neurologischen Klinik, HELIOS Hansekllinikum Stralsund Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Direktor, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin	23.06.2024
SmartStep Consulting GmbH für die argenx Germany GmbH	24.06.2024
Alexion Pharma Germany GmbH	24.06.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Fr. Dr. Dehmlow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Nau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Biskup	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Brunnert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Posevitz-Fejfar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Giesl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)						
Fr. Dr. Thiemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Möller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Chefarzt der Neurologischen Klinik, HELIOS Hansekllinikum Stralsund Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel, Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum, Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Direktor, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Hr. Prof. Dr. Sieb	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Hr. Prof. Dr. Meisel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
argenx Germany GmbH/SmartStep-Consulting GmbH						
Hr. Dr. Derwand (argenx Germany GmbH)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Saber (SmartStep-Consulting GmbH)	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Dr. Salmen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Prager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Rozanolixizumab/Rystiggo®
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort zur Stellungnahme:</p> <p>Am 3. Juni 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Dossierbewertung zur Nutzenbewertung von Rozanolixizumab (Rystiggo®) für die Anwendung als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor) oder Anti-MuSK (Muskel-spezifische Tyrosinkinase) sind, gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V veröffentlicht.</p> <p>Das Anwendungsgebiet (AWG) wurde in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:</p> <p><i>Teilanwendungsgebiet A (Gesamtpopulation):</i> Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die AChR-Antikörper-positiv sind.</p> <p><i>Teilanwendungsgebiet B (Teilpopulation):</i> Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom G-BA bewertete Arzneimittel Rystiggo® (Wirkstoff Rozanolixizumab) auf Grundlage einer für die UCB Pharma S.A. erteilten Zulassung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die UCB Pharma GmbH nimmt zur Nutzenbewertung des G-BA nachfolgend Stellung. Hierbei erfolgt eine Auseinandersetzung mit den vom G-BA angemerkt methodischen Unsicherheiten, die aus Sicht der UCB Pharma GmbH nicht bestehen. Insbesondere die Kritik der ergebnisgesteuerten Berichterstattung weist die UCB Pharma GmbH entschieden zurück.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26, Zeilen 7–10 S. 28, Zeilen 34–36	<p>Berichterstattung im Nutzendossier</p> <p>(1) Datum des Post-hoc-Analyseplans</p> <p>Anmerkung</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Der SAP vom 31.03.2020 wird als Grundlage für die Studiaauswertung betrachtet. Weiterhin reicht der pU einen Post-hoc-Analyseplan vom 24.01.2024 ein, der somit später datiert ist als die eingereichten Auswertungen der Zusatzanalysen. Diese wurden nach Angaben in den Outputs im 4. Quartal 2023 erstellt.“</i></p> <p><i>„Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Das Datum des Post-hoc-Analyseplans ist jünger als die Outputs der Zusatzauswertungen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus dem Datum des Post-hoc-Analyseplans (12.01.2024) lässt sich keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ableiten.</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wurde ein falsches Datum angegeben (siehe Zitat oben unter „Nutzenbewertung des G-BA“). Der Post-hoc-Analyseplan ist auf den 12.01.2024 datiert.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Post-hoc-Analyseplan ist ein Dokument, das im Laufe der Erstellung des Nutzendossiers zur Kommunikation innerhalb des Dossier-Teams verwendet wird. Vor der Einreichung des Nutzendossiers zur formalen Vorprüfung (19.01.2024) wurde das Dokument in eine PDF-Version konvertiert und dabei tagesaktuell auf den 12.01.2024 datiert. Das Dokument wurde in Modul 5 abgelegt, um ergänzende Informationen zu den Analysen bereitzustellen.</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme legt die UCB Pharma GmbH eine Gegenüberstellung der Post-hoc-Analysepläne vom 08.05.2023 (Zeitpunkt vor den Auswertungen der Zusatzanalysen) und vom 12.01.2024 (Zeitpunkt vor Einreichung des Nutzendossiers zur formalen Vorprüfung) vor (1). Hieraus ist ersichtlich, dass keine Änderungen in den bewertungsrelevanten Analysen vorgenommen wurden und daher eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich ist der Post-hoc-Analyseplan vom 08.05.2023 der Stellungnahme beigefügt (2).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 27, Zeilen 29–34</p> <p>S. 29, Zeilen 5–10</p> <p>S. 30, Fuß- note¹⁾ Tab. 9</p> <p>S. 63, Fuß- note³⁾ Tab. 32</p>	<p>Berichterstattung im Nutzendossier</p> <p>(2) Modelle zur logistischen Regression (Teilanwendungsgebiet A [Gesamtpopulation])</p> <p>Anmerkung</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Eine logistische Regression zur Berechnung des Odds Ratios (OR) mit den Kovariaten „Behandlung“ und „MG-ADL-Score zu Baseline“ sowie MuSK (+/-) und AChR (+/-) als Stratifikationsfaktoren wurde laut SAP sowie dem Post-hoc-Analyseplan vom 12.01.2024 definiert. Auf Basis des OR wird das Relative Risiko (RR) berechnet. In den eingereichten Auswertungen konnte bei den Responderanalysen in den Kovariaten der logistischen Regression der präspezifizierte Faktor „MG-ADL-Score zu Baseline“ nicht identifiziert werden.“</i></p> <p><i>„Die eingereichten Modelle zur logistischen Regression der Endpunkte „MG-ADL“, „MG Symptoms PRO“, „EQ-5D-VAS“ und „MQoL-15r“ sind abweichend vom im Post-hoc-Analyseplan spezifizierten Modell, sodass auf Basis der vorliegenden Informationen eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Da die Symptomausprägung bei generalisierte Myasthenia gravis eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen kann, wäre das Heranziehen des Baseline-Werts, wie im Post-hoc-Analyseplan spezifiziert, wünschenswert gewesen.“</i></p> <p><i>„Die verwendeten Kovariaten in der logistischen Regression zur Berechnung des RR weichen vom präspezifizierten Vorgehen ab.“</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-). Dies weicht vom präspezifizierten Vorgehen der zu berücksichtigenden Kovariaten (Berücksichtigung des Baseline-Werts) ab.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Die Ergebnisse der nachgereichten Sensitivitätsanalysen für das Teilanwendungsgebiet A (Gesamtpopulation) unter Inkludierung des Baseline-Werts als Faktor in der logistischen Regression für die Endpunkte Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome („PRO MG Symptome“), Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS) und Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised (MG-QoL15r) bestätigen die Ergebnisse der Analysen im Nutzendossier ohne Berücksichtigung des Baseline-Werts als Faktor in der logistischen Regression. Demnach ist das Verzerrungspotenzial für das Teilanwendungsgebiet A (Gesamtpopulation) als niedrig einzustufen.</p> <p>Stellungnahme UCB: Im Post-hoc-Analyseplan wurde ein einheitlicher Ansatz für die Analyse aller Endpunkte mittels logistischer Regression verfolgt (Modelle mit dem Faktor Behandlung sowie dem Baseline-Wert und den Stratifikationsfaktoren (MuSK (+/-) und AChR (+/-)) als Kovariaten). Allerdings geht aus dem Nutzendossier hervor, dass teilweise für die Analyse binärer Endpunkte eine logistische Regression nur mit Behandlung als Faktor verwendet wurde, was von der Spezifikation im Post-hoc-Analyseplan abweicht. Dies ist wie folgt begründet: Sofern keine Konvergenz des</p>	<p>Im Beschluss wurden für Patientengruppe a) die Ergebnisse der nachgereichten Daten dargestellt, bei denen die logistische Regression die Kovariaten „Behandlung“ und den Baseline-Wert des betrachteten Endpunkts sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-) berücksichtigt.</p> <p>Das Regressionsmodell zur Berechnung der Responderanalyse des MG-ADL und der Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ des MG-PRO, des EQ-5D VAS konnte unter Verwendung der kontinuierlichen skalierten Baseline-Werte nicht konvergieren, so dass in der vorliegenden Auswertung die Baseline-Werte nicht vollumfänglich einbezogen wurden.</p> <p>Da auch die Probleme bei der Durchführung der stratifizierten logistischen Regression unter Einbezug der Baseline-Werte darauf hindeuten, dass eine heterogene Population vorliegt, ist</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modells erreicht werden konnte, wurden für die Analysen des Nutzendossiers bei einigen Endpunkten die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und der Baseline-Wert im Modell nicht berücksichtigt. Das heißt, um ein konvergentes Modell zu gewährleisten, war es erforderlich, Kovariaten zu entfernen.</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für diese wurden logistische Regressionen mit Behandlung als Faktor, dem Baseline-Wert und den Stratifikationsfaktoren (MuSK (+/-) und AChR (+/-)) als Kovariate verwendet. Im Falle fehlender Konvergenz wurde die Kovariate Baseline-Wert dichotomisiert. D. h. es wurde dann eine logistische Regression mit Behandlung, Baseline-Wert (\leq Median des Baseline-Werts und $>$ Median des Baseline-Werts) und Stratifikationsfaktoren verwendet. Lag auch dann keine Konvergenz vor, so wurden keine Ergebnisse dargestellt (NB (nicht berechenbar)).</p> <p>Die Ergebnisse zum relativen Risiko der nachgereichten Sensitivitätsanalyse sind in der folgenden Tabelle 1 den Ergebnissen aus Modul 4 des Nutzendossiers gegenübergestellt.</p>	<p>insgesamt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Tabelle 1: Gegenüberstellung der Auswertung in Modul 4 vs. Sensitivitätsanalysen für das Teilanwendungsgebiet A (Gesamtpopulation)</p> <table border="1" data-bbox="286 662 1256 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th>Auswertung Modul 4</th> <th>Sensitivitätsanalyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)^a</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>3,27 [1,74; 6,16], < 0,001</td> <td>3,35 [1,80; 6,23], < 0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PRO MG Symptome „Muscle Weakness Fatigability“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>1,87 [1,20; 2,91], 0,006</td> <td>1,81 [1,18; 2,80], 0,007</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PRO MG Symptome „Physical Fatigue“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>1,21 [0,82; 1,80], 0,344</td> <td>1,19 [0,80; 1,77], 0,395</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PRO MG Symptome „Bulbäre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>2,18 [1,33; 3,55], 0,002</td> <td>2,05 [1,26; 3,34], 0,004</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PRO MG Symptome „Respiratorische Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>1,56 [0,93; 2,63], 0,091</td> <td>NB [NB; NB], NB</td> </tr> </tbody> </table>		Auswertung Modul 4	Sensitivitätsanalyse	Morbidität			MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)^a			RR (95%-KI), p-Wert	3,27 [1,74; 6,16], < 0,001	3,35 [1,80; 6,23], < 0,001	PRO MG Symptome „Muscle Weakness Fatigability“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a			RR (95%-KI), p-Wert	1,87 [1,20; 2,91], 0,006	1,81 [1,18; 2,80], 0,007	PRO MG Symptome „Physical Fatigue“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b			RR (95%-KI), p-Wert	1,21 [0,82; 1,80], 0,344	1,19 [0,80; 1,77], 0,395	PRO MG Symptome „Bulbäre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b			RR (95%-KI), p-Wert	2,18 [1,33; 3,55], 0,002	2,05 [1,26; 3,34], 0,004	PRO MG Symptome „Respiratorische Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a			RR (95%-KI), p-Wert	1,56 [0,93; 2,63], 0,091	NB [NB; NB], NB	
	Auswertung Modul 4	Sensitivitätsanalyse																																				
Morbidität																																						
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)^a																																						
RR (95%-KI), p-Wert	3,27 [1,74; 6,16], < 0,001	3,35 [1,80; 6,23], < 0,001																																				
PRO MG Symptome „Muscle Weakness Fatigability“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a																																						
RR (95%-KI), p-Wert	1,87 [1,20; 2,91], 0,006	1,81 [1,18; 2,80], 0,007																																				
PRO MG Symptome „Physical Fatigue“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b																																						
RR (95%-KI), p-Wert	1,21 [0,82; 1,80], 0,344	1,19 [0,80; 1,77], 0,395																																				
PRO MG Symptome „Bulbäre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b																																						
RR (95%-KI), p-Wert	2,18 [1,33; 3,55], 0,002	2,05 [1,26; 3,34], 0,004																																				
PRO MG Symptome „Respiratorische Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a																																						
RR (95%-KI), p-Wert	1,56 [0,93; 2,63], 0,091	NB [NB; NB], NB																																				

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 531 1256 608">PRO MG Symptome „Okuläre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 608 591 659">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="591 608 920 659">1,85 [0,96; 3,54], 0,066</td> <td data-bbox="920 608 1256 659">2,17 [1,13; 4,14], 0,019</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 659 1256 710">EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 710 591 761">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="591 710 920 761">1,40 [0,86; 2,27], 0,179</td> <td data-bbox="920 710 1256 761">1,41 [0,90; 2,20], 0,138</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 761 1256 812">Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 812 1256 863">MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 863 591 914">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="591 863 920 914">2,62 [1,48; 4,65], < 0,001</td> <td data-bbox="920 863 1256 914">2,58 [1,46; 4,56], 0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 914 1256 1174"> <p>a: In der logistischen Regression der Sensitivitätsanalyse wurde der Baseline-Wert dichotomisiert (\leq Median des Baseline-Werts und $>$ Median des Baseline-Werts).</p> <p>b: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung, Baseline-Wert und Stratifikationsfaktoren (MuSK (+/-) und AChR (+/-)) als Kovariate verwendet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar, da keine Konvergenz vorlag; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Modul 4A, Tabelle 4.1 und Zusatzauswertungen, Tabellen 4.1–4.4 (3)</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 1174 1256 1347"> <p>Die Ergebnisse der nachgereichten Sensitivitätsanalysen bestätigen die in Modul 4 des Nutzendossiers dargestellten Ergebnisse. Insbesondere die Konfidenzintervalle zeigen übereinstimmend statistische Signifikanz bzw. fehlende statistische Signifikanz.</p> </td> </tr> </table>	PRO MG Symptome „Okuläre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b			RR (95%-KI), p-Wert	1,85 [0,96; 3,54], 0,066	2,17 [1,13; 4,14], 0,019	EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a			RR (95%-KI), p-Wert	1,40 [0,86; 2,27], 0,179	1,41 [0,90; 2,20], 0,138	Lebensqualität			MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)^b			RR (95%-KI), p-Wert	2,62 [1,48; 4,65], < 0,001	2,58 [1,46; 4,56], 0,001	<p>a: In der logistischen Regression der Sensitivitätsanalyse wurde der Baseline-Wert dichotomisiert (\leq Median des Baseline-Werts und $>$ Median des Baseline-Werts).</p> <p>b: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung, Baseline-Wert und Stratifikationsfaktoren (MuSK (+/-) und AChR (+/-)) als Kovariate verwendet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar, da keine Konvergenz vorlag; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Modul 4A, Tabelle 4.1 und Zusatzauswertungen, Tabellen 4.1–4.4 (3)</p>			<p>Die Ergebnisse der nachgereichten Sensitivitätsanalysen bestätigen die in Modul 4 des Nutzendossiers dargestellten Ergebnisse. Insbesondere die Konfidenzintervalle zeigen übereinstimmend statistische Signifikanz bzw. fehlende statistische Signifikanz.</p>			
PRO MG Symptome „Okuläre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^b																													
RR (95%-KI), p-Wert	1,85 [0,96; 3,54], 0,066	2,17 [1,13; 4,14], 0,019																											
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)^a																													
RR (95%-KI), p-Wert	1,40 [0,86; 2,27], 0,179	1,41 [0,90; 2,20], 0,138																											
Lebensqualität																													
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)^b																													
RR (95%-KI), p-Wert	2,62 [1,48; 4,65], < 0,001	2,58 [1,46; 4,56], 0,001																											
<p>a: In der logistischen Regression der Sensitivitätsanalyse wurde der Baseline-Wert dichotomisiert (\leq Median des Baseline-Werts und $>$ Median des Baseline-Werts).</p> <p>b: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung, Baseline-Wert und Stratifikationsfaktoren (MuSK (+/-) und AChR (+/-)) als Kovariate verwendet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar, da keine Konvergenz vorlag; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Modul 4A, Tabelle 4.1 und Zusatzauswertungen, Tabellen 4.1–4.4 (3)</p>																													
<p>Die Ergebnisse der nachgereichten Sensitivitätsanalysen bestätigen die in Modul 4 des Nutzendossiers dargestellten Ergebnisse. Insbesondere die Konfidenzintervalle zeigen übereinstimmend statistische Signifikanz bzw. fehlende statistische Signifikanz.</p>																													

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich zeigt sich in der Domäne „Okuläre Symptome“ des „PRO MG Symptome“ anhand der Sensitivitätsanalyse eine statistische Signifikanz ($p=0,019$) zum Vorteil von Rozanolixizumab, die in der ursprünglichen Analyse des Nutzendossiers nicht gezeigt werden konnte.</p> <p>Da Abweichungen vom Post-hoc-Analyseplan lediglich aus methodischen Gründen erfolgten (keine Konvergenz des Modells), liegt aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine sachgerechte Berichterstattung vor.</p>	
<p>S. 28, Zeilen 8–10</p> <p>S. 28, Zeilen 12–15</p>	<p>Berichterstattung im Nutzendossier</p> <p>(3) Kontinuierliche Analysen (Mixed Model with Repeated Measures [MMRM] - Modelle) des „PRO MG Symptome“ und MG-QoL15r</p> <p>Anmerkung</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Abweichend zu den anderen MMRM sollten die Auswertungen für den MG Symptoms PRO die Tage 8, 15, 29 und 43 beinhalten. Eine Rationale für dieses Vorgehen konnte nicht identifiziert werden.“</i></p> <p><i>„Der SAP sah deskriptive Auswertungen zur Veränderung des Werts von Baseline für den Endpunkt „MG-QoL15r“ vor. Der Post-hoc-Analyseplan spezifizierte eine MMRM-Auswertung analog zu den Auswertungen des MG-ADL. Abweichend zu den MMRM-Auswertungen der weiteren Endpunkte ging nur Tag 43 ins Modell ein.“</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Die abweichende Methodik zur Analyse des Endpunkts „PRO MG Symptome“ im Vergleich zur MMRM-Analyse des Endpunkts MG-ADL ist begründbar, da der „PRO MG Symptome“ nicht wie der MG-ADL zu den Visiten 6 (Tag 22) und 9 (Tag 36) erhoben wurde.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH reicht zusätzliche Analysen für die deskriptiven Auswertungen zum Endpunkt MG-QoL15r für beide Teilanwendungsgebiete ein. Aus diesen Analysen geht hervor, dass die vorgelegte MMRM-Auswertung plausibel ist, da die Erhebung des Endpunkts zu Visite 6 (Tag 22) gemäß Protokoll-Amendment 3 herausgenommen wurde und daher nur für weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten zu dieser Visite Daten erhoben wurden (Tabelle 5.1 (3) und Tabellen 7.1–7.3 (4)). Die Berichterstattung ist damit sachgerecht und es liegt kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Stellungnahme UCB: Aus Tabelle 3-4 des Studienberichtes der Studie MG0003 geht hervor, dass der Endpunkt „PRO MG Symptome“ nicht zu den Visiten 6 (Tag 22) und 9 (Tag 36) erhoben wurde (5). Daraus erklärt sich die abweichende Methodik im Vergleich zur MMRM-Analyse des Endpunkts MG-ADL, der zu den Visiten 6 (Tag 22) und 9 (Tag 36) erhoben wurde.</p> <p>Für den Endpunkt MG-QoL15r sind die deskriptiven Auswertungen zur Veränderung des Werts von Baseline dieser Stellungnahme für beide Teilanwendungsgebiete beigefügt (Tabelle 5.1 (3) und Tabellen 7.1–7.3 (4)).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus den Tabellen ist ersichtlich, dass in der Auswertung des Endpunkts MG-QoL15r mittels MMRM die Visite 6 (Tag 22) nicht berücksichtigt werden konnte, da aufgrund des Protokoll-Amendments 3 (29.07.2020) (6) nur für eine geringe Anzahl (weniger als die Hälfte) an Patientinnen und Patienten Daten vorlagen. Ab Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 3 wurden Daten zum MG-QoL15r an Visite 6 (Tag 22) nicht mehr dokumentiert. Daher wurde dieser Tag nicht in das Modell aufgenommen.</p>	
<p>S. 28, Zeilen 37–38</p>	<p>Berichterstattung im Nutzendossier</p> <p>(4) „Intercurrent Events“ und „stage-wise“ MMRM</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>"Im Post-hoc-Analyseplan wird von der primären Auswertungsstrategie abgewichen (z. B. keine Beachtung von „Intercurrent Events“ oder Berücksichtigung des „stage-wise“ MMRM)."</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in der Studie definierten „Intercurrent Events“ wurden in den Analysen des Nutzendossiers angemessen berücksichtigt.</p> <p>Relevant für die Nutzenbewertung ist der finale Datenschnitt der Studie MG0003 (S. 27, Zeile 7 der Bewertung des G-BA). Der Interimsdatenschnitt, der im „stage-wise“ MMRM gemäß des Statistischen Analyseplans (SAP) der Studie verwendet wird, ist für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme UCB:</p> <p>„Intercurrent Events“ In der Studie MG0003 wurden der Einsatz von Notfalltherapien vor Tag 43 und der Abbruch der Studienmedikation (Abbruch der Studie) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) als “Intercurrent Events” definiert.</p> <p><u>Notfalltherapie</u> Die Notfalltherapie wurde in den Auswertungen des Nutzendossiers als “Intercurrent Event” wie folgt berücksichtigt:</p> <p>Im Falle einer Notfalltherapie vor Tag 43 wurde die Patientin oder der Patient als Non-Responder in den Analysen des Nutzendossiers ausgewertet. Eine Notfalltherapie erhielten drei Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms und keine Patientin bzw. kein Patient des Rozanolixizumab-Arms.</p> <p>Der Ansatz Non-Responder Imputation (NRI) kann als nicht konservativ betrachtet werden, wenn – wie im vorliegenden Fall – nur der Placebo-Arm Non-Responder aufweist. Daher wurde zusätzlich eine Analyse ohne NRI (gemäß observed cases) im Anhang des Nutzendossiers als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.</p> <p><u>Abbruch der Studienmedikation (Abbruch der Studie) aufgrund eines UE</u> Der Abbruch der Studienmedikation (Abbruch der Studie) aufgrund eines UE wurde in den Auswertungen des Nutzendossiers als “Intercurrent Event” wie folgt berücksichtigt:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwei Patientinnen und Patienten (3,1 %) des Rozanolixizumab-Arms brachen die Studienmedikation vor Tag 43 aufgrund eines UE ab. Im Placebo-Arm traten keine Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auf. Die Abbrüche der Studienmedikation führten zu fehlenden Werten und wurden gemäß NRI ausgewertet (siehe Operationalisierung in Modul 4A S. 91 (MG-ADL), S. 98 („PRO MG Symptome“), S. 107 (EQ-5D-5L VAS) und S. 113 (MG-QoL15r)). Da nur im Rozanolixizumab-Arm Patientinnen und Patienten die Studienmedikation vor Tag 43 abbrachen, kann dies als konservativer Ansatz betrachtet werden. Dennoch wurden Analysen ohne NRI (gemäß observed cases) im Anhang des Nutzendossiers als Sensitivitätsanalysen dargestellt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.</p> <p>„stage-wise“ MMRM Gemäß dem adaptiven Design der Studie MG0003 wurde gemäß Studien-SAP für die Auswertungen des Clinical Study Report (CSR) ein „stage-wise“ MMRM angewendet. Dabei wurden die Ergebnisse des Datenschnitts zur Interimsanalyse („Stage 1“) und die Ergebnisse der Daten nach der Interimsanalyse („Stage 2“) kombiniert. Da für die Nutzenbewertung jedoch der finale Datenschnitt (Daten aus beiden „Stages“ kombiniert) relevant ist, wurde für die Auswertungen im Nutzendossier kein „stage-wise“ MMRM angewendet.</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist daher die Kritik zur Umsetzung der „Intercurrent Events“ und zum „stage-wise“ MMRM nicht gerechtfertigt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 28, Zeilen 19–22</p> <p>S. 29, Zeilen 17–18</p> <p>S. 29, Fuß- note¹⁾</p> <p>Tab. 8</p> <p>S. 55, Zeilen 9–16</p>	<p>Berichterstattung im Nutzendossier</p> <p>(5) Definition der MuSK+ Patientinnen und Patienten über den historisch positiven MuSK-Antikörperstatus</p> <p>Anmerkung</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Die im SAP präspezifizierte Auswertung sollte auf Basis des Antikörperstatus zu Baseline erfolgen. Der Post-hoc-Analyseplan sieht erstmalig vor, die Auswertungen ausschließlich auf Basis des historischen Antikörperstatus durchzuführen.“</i></p> <p><i>„Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Gesamtpopulation als niedrig eingeschätzt, für die Teilpopulation wird es als hoch eingeschätzt.“</i></p> <p><i>„Für die Auswertungen der relevanten Teilpopulation wurde nicht der MuSK+-Antikörperstatus zu Baseline herangezogen, sondern der historische MuSK+-Antikörperstatus. Der Studienbericht zeigt 6 Personen im Interventions- und 7 Personen im Kontroll-Arm basierend auf Stratifikation der IWRS-Randomisierung. In die Auswertungen gingen 5 Personen im Interventions- und 8 Personen im Kontroll-Arm ein.“</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Der pU legt Auswertungen für eine Teilpopulation auf Basis ihres historischen Antikörperstatus-Befunds vor. Diese Population weicht geringfügig von der randomisierten Population ab. Zu Baseline hatte im Interventionsarm 1 Person weniger einen positiven Antikörperstatus-Befund für Anti-MuSK. Laut Studienbericht hatte jeweils 1 Person pro Arm einen historisch bestätigten positiven Antikörperstatus-Befund, jedoch wurden diese zu Baseline negativ getestet. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden und dies beeinflusst das Verzerrungspotential maßgeblich. Dieses Vorgehen stellt potentiell eine Verletzung des ITT-Prinzips dar.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse der nachgereichten Sensitivitätsanalysen für das Teilanwendungsgebiet B (Teilpopulation) unter Einschluss der Patientinnen und Patienten mit positivem MuSK-Antikörperstatus zu Baseline sowie Interactive Web Response System (IWRS) -Randomisierung bestätigen die Ergebnisse der Analysen im Nutzendossier (Einschluss der Patientinnen und Patienten mit historisch positivem MuSK-Antikörperstatus). Die Berichterstattung ist daher sachgerecht und das Verzerrungspotenzial ist für das Teilanwendungsgebiet B (Teilpopulation) als niedrig einzustufen.</p> <p>Stellungnahme UCB: Für die Randomisierung der Patientinnen und Patienten mittels IWRS wählte die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt den historischen Antikörperstatus, sofern dieser eindeutig bekannt war. Es war festgelegt, dass bei einem historisch doppelt positivem Antikörperstatus (MuSK+ und AChR+) der Antikörperstatus der Patientin</p>	<p>Für die Teilpopulation der Personen mit Anti-MuSK-Antikörperpositiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, legt der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. des Patienten als AChR+ betrachtet werden sollte. Dies traf auf eine Patientin bzw. einen Patienten im Placebo-Arm zu. Daher finden sich im Placebo-Arm bei der Analyse nach historisch positivem MuSK-Antikörperstatus 8 Patientinnen und Patienten, in der Analyse nach IWRS 7 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Im Studien-SAP war festgelegt, dass bei einem historisch unbekanntem MuSK-Antikörperstatus der historische AChR Antikörperstatus, falls bekannt, berücksichtigt werden sollte. War auch dieser nicht bekannt, so sollte der Baseline-Antikörperstatus herangezogen werden. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten im Rozanolixumab-Arm war der historische MuSK-Antikörperstatus unbekannt. Fälschlicherweise wurde nicht der bekannte historische AChR+ Antikörperstatus berücksichtigt, sondern die Patientin bzw. der Patient im IWRS als MuSK+ dokumentiert. Daher finden sich im Rozanolixumab-Arm bei der Analyse nach historisch positivem MuSK-Antikörperstatus 5 Patientinnen und Patienten, in der Analyse nach IWRS 6 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Die Analysen zum Teilanwendungsgebiet B (Teilpopulation) des Nutzendossiers hat die UCB Pharma GmbH analog zu den Auswertungen im CSR vorgenommen. Auch hier wurden die Analysen nicht nach IWRS-Randomisierung, sondern entweder nach historischem oder Baseline-Antikörperstatus durchgeführt.</p> <p>Die Analysen unter Einschluss der Patientinnen und Patienten mit historisch positivem MuSK-Antikörperstatus bilden darüber hinaus die Versorgungsrealität besser ab: Gemäß Fachinformation ist die Erhebung des Antikörperstatus vor der Behandlung mit Rozanolixumab nicht gefordert (7). Demzufolge ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten im Teilanwendungsgebiet B in der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zudem sind die verschiedenen Auswertungsstrategien bezüglich Zuordnung des Antikörperstatus undurchsichtig. Eine</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Versorgungsrealität basierend auf dem historisch positivem MuSK-Antikörperstatus mit Rozanolixizumab behandelt werden.</p> <p>Für diese Stellungnahme wurden Sensitivitätsanalysen zu allen Endpunkten, die in Tabelle 33 der Nutzenbewertung des G-BA aufgeführt sind, durchgeführt. Diese basieren auf Patientinnen und Patienten mit positivem MuSK-Antikörperstatus zu Baseline bzw. gemäß IWRS-Randomisierung. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind der Stellungnahme beigefügt (4). In der folgenden Tabelle 2 sind die relevanten Ergebnisse der nachgereichten Sensitivitätsanalysen den Analysen aus Modul 4B der Nutzenbewertung (basierend auf Patientinnen und Patienten mit historisch positivem MuSK-Antikörperstatus) gegenübergestellt.</p> <p>Tabelle 2: Gegenüberstellung der relevanten Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit historisch positivem MuSK-Antikörperstatus vs. positivem MuSK-Antikörperstatus zu Baseline vs. IWRS-Randomisierung</p> <table border="1" data-bbox="286 1034 1265 1355"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Positiver MuSK-Antikörperstatus in der Historie (Modul 4B)</th> <th colspan="2">Positiver MuSK-Antikörperstatus zu Baseline</th> <th colspan="2">Positiver MuSK-Antikörperstatus (IWRS-Randomisierung)</th> </tr> <tr> <th>Placebo</th> <th>Rozanolixizumab</th> <th>Placebo</th> <th>Rozanolixizumab</th> <th>Placebo</th> <th>Rozanolixizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>		Positiver MuSK-Antikörperstatus in der Historie (Modul 4B)		Positiver MuSK-Antikörperstatus zu Baseline		Positiver MuSK-Antikörperstatus (IWRS-Randomisierung)		Placebo	Rozanolixizumab	Placebo	Rozanolixizumab	Placebo	Rozanolixizumab	N	8	5	8	4	7	6	<p>ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher insgesamt nicht auszuschließen.</p>
	Positiver MuSK-Antikörperstatus in der Historie (Modul 4B)		Positiver MuSK-Antikörperstatus zu Baseline		Positiver MuSK-Antikörperstatus (IWRS-Randomisierung)																	
	Placebo	Rozanolixizumab	Placebo	Rozanolixizumab	Placebo	Rozanolixizumab																
N	8	5	8	4	7	6																

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>Keine Todesfälle aufgetreten</td> <td>Keine Todesfälle aufgetreten</td> <td>Keine Todesfälle aufgetreten</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>5,50 [1,25; 24,18], 0,024</td> <td>5,40 [1,22; 23,96], 0,026</td> <td>5,83 [0,92; 37,08], 0,061</td> </tr> <tr> <td colspan="4">PRO MG Symptome „Muscle Weakness Fatigability“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>6,40 [0,97; 42,16], 0,053</td> <td>3,00 [0,80; 11,31], 0,104</td> <td>4,67 [0,70; 31,22], 0,112</td> </tr> <tr> <td colspan="4">PRO MG Symptome „Physical Fatigue“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>5,50 [1,25; 24,18], 0,024</td> <td>3,24 [1,09; 9,67], 0,035</td> <td>5,83 [0,92; 37,08], 0,061</td> </tr> <tr> <td colspan="4">PRO MG Symptome „Bulbäre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</td> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>6,40 [0,97; 42,16], 0,053</td> <td>3,00 [0,80; 11,31], 0,104</td> <td>4,67 [0,70; 31,22], 0,112</td> </tr> </table>				Mortalität				RR (95%-KI), p-Wert	Keine Todesfälle aufgetreten	Keine Todesfälle aufgetreten	Keine Todesfälle aufgetreten	Morbidität				MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	5,50 [1,25; 24,18], 0,024	5,40 [1,22; 23,96], 0,026	5,83 [0,92; 37,08], 0,061	PRO MG Symptome „Muscle Weakness Fatigability“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	6,40 [0,97; 42,16], 0,053	3,00 [0,80; 11,31], 0,104	4,67 [0,70; 31,22], 0,112	PRO MG Symptome „Physical Fatigue“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	5,50 [1,25; 24,18], 0,024	3,24 [1,09; 9,67], 0,035	5,83 [0,92; 37,08], 0,061	PRO MG Symptome „Bulbäre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	6,40 [0,97; 42,16], 0,053	3,00 [0,80; 11,31], 0,104	4,67 [0,70; 31,22], 0,112	
Mortalität																																																	
RR (95%-KI), p-Wert	Keine Todesfälle aufgetreten	Keine Todesfälle aufgetreten	Keine Todesfälle aufgetreten																																														
Morbidität																																																	
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)																																																	
RR (95%-KI), p-Wert	5,50 [1,25; 24,18], 0,024	5,40 [1,22; 23,96], 0,026	5,83 [0,92; 37,08], 0,061																																														
PRO MG Symptome „Muscle Weakness Fatigability“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)																																																	
RR (95%-KI), p-Wert	6,40 [0,97; 42,16], 0,053	3,00 [0,80; 11,31], 0,104	4,67 [0,70; 31,22], 0,112																																														
PRO MG Symptome „Physical Fatigue“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)																																																	
RR (95%-KI), p-Wert	5,50 [1,25; 24,18], 0,024	3,24 [1,09; 9,67], 0,035	5,83 [0,92; 37,08], 0,061																																														
PRO MG Symptome „Bulbäre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)																																																	
RR (95%-KI), p-Wert	6,40 [0,97; 42,16], 0,053	3,00 [0,80; 11,31], 0,104	4,67 [0,70; 31,22], 0,112																																														

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 531 1256 608">PRO MG Symptome „Respiratorische Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 608 450 692">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="450 608 723 692">3,20 [0,89; 11,48], 0,074</td> <td data-bbox="723 608 996 692">3,00 [0,80; 11,31], 0,104</td> <td data-bbox="996 608 1256 692">5,83 [0,92; 37,08], 0,061</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 692 1256 769">PRO MG Symptome „Okuläre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 769 450 895">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="450 769 723 895">13,50 [0,88; 207,63], 0,062</td> <td data-bbox="723 769 996 895">12,60 [0,80; 197,93], 0,071</td> <td data-bbox="996 769 1256 895">10,29 [0,66; 159,30], 0,095</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 895 1256 957">EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 957 450 1034">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="450 957 723 1034">10,50 [0,65; 168,80], 0,097</td> <td data-bbox="723 957 996 1034">9,00 [0,53; 152, 93], 0,129</td> <td data-bbox="996 957 1256 1034">8,00 [0,49; 129,50], 0,144</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1034 1256 1096">PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1096 450 1173">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="450 1096 723 1173">0,44 [0,02; 9,11], 0,611</td> <td data-bbox="723 1096 996 1173">0,53 [0,03; 10,70], 0,694</td> <td data-bbox="996 1096 1256 1173">0,33 [0,02; 6,86], 0,486</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1173 1256 1219">Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1219 1256 1265">MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1265 450 1386">RR (95%-KI), p-Wert</td> <td data-bbox="450 1265 723 1386">5,50 [1,25; 24,18], 0,024</td> <td data-bbox="723 1265 996 1386">5,40 [1,22; 23,96], 0,026</td> <td data-bbox="996 1265 1256 1386">5,83 [0,92; 37,08], 0,061</td> </tr> </table>	PRO MG Symptome „Respiratorische Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	3,20 [0,89; 11,48], 0,074	3,00 [0,80; 11,31], 0,104	5,83 [0,92; 37,08], 0,061	PRO MG Symptome „Okuläre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	13,50 [0,88; 207,63], 0,062	12,60 [0,80; 197,93], 0,071	10,29 [0,66; 159,30], 0,095	EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	10,50 [0,65; 168,80], 0,097	9,00 [0,53; 152, 93], 0,129	8,00 [0,49; 129,50], 0,144	PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)				RR (95%-KI), p-Wert	0,44 [0,02; 9,11], 0,611	0,53 [0,03; 10,70], 0,694	0,33 [0,02; 6,86], 0,486	Lebensqualität				MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)				RR (95%-KI), p-Wert	5,50 [1,25; 24,18], 0,024	5,40 [1,22; 23,96], 0,026	5,83 [0,92; 37,08], 0,061	
PRO MG Symptome „Respiratorische Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)																																														
RR (95%-KI), p-Wert	3,20 [0,89; 11,48], 0,074	3,00 [0,80; 11,31], 0,104	5,83 [0,92; 37,08], 0,061																																											
PRO MG Symptome „Okuläre Symptome“ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)																																														
RR (95%-KI), p-Wert	13,50 [0,88; 207,63], 0,062	12,60 [0,80; 197,93], 0,071	10,29 [0,66; 159,30], 0,095																																											
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)																																														
RR (95%-KI), p-Wert	10,50 [0,65; 168,80], 0,097	9,00 [0,53; 152, 93], 0,129	8,00 [0,49; 129,50], 0,144																																											
PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)																																														
RR (95%-KI), p-Wert	0,44 [0,02; 9,11], 0,611	0,53 [0,03; 10,70], 0,694	0,33 [0,02; 6,86], 0,486																																											
Lebensqualität																																														
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)																																														
RR (95%-KI), p-Wert	5,50 [1,25; 24,18], 0,024	5,40 [1,22; 23,96], 0,026	5,83 [0,92; 37,08], 0,061																																											

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<table border="1"> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #cccccc;">Verträglichkeit</th> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #cccccc;">Schwere UE</th> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>1,50 [0,03; 65,82], 0,844</td> <td>1,80 [0,04; 77,65], 0,772</td> <td>1,33 [0,03; 58,09], 0,890</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #cccccc;">SUE</th> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>1,50 [0,03; 65,82], 0,844</td> <td>1,80 [0,04; 77,65], 0,772</td> <td>1,33 [0,03; 58,09], 0,890</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #cccccc;">UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</th> </tr> <tr> <td>RR (95%-KI), p-Wert</td> <td>1,50 [0,03; 65,82], 0,844</td> <td>1,80 [0,04; 77,65], 0,772</td> <td>1,33 [0,03; 58,09], 0,890</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: Modul 4B, Tabellen 4.1, 4.46, 4.94 und Zusatzauswertungen, Tabellen 5.1–5.5, 6.1 (4) </td> </tr> </table> <p>Die Ergebnisse der hier dargestellten Sensitivitätsanalysen basierend auf Patientinnen und Patienten mit positivem MuSK-Antikörperstatus zu Baseline bestätigen die in Modul 4B des Nutzendossiers dargestellten Ergebnisse. Insbesondere die Konfidenzintervalle zeigen übereinstimmend statistische Signifikanz bzw. fehlende statistische Signifikanz.</p>	Verträglichkeit				Schwere UE				RR (95%-KI), p-Wert	1,50 [0,03; 65,82], 0,844	1,80 [0,04; 77,65], 0,772	1,33 [0,03; 58,09], 0,890	SUE				RR (95%-KI), p-Wert	1,50 [0,03; 65,82], 0,844	1,80 [0,04; 77,65], 0,772	1,33 [0,03; 58,09], 0,890	UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten				RR (95%-KI), p-Wert	1,50 [0,03; 65,82], 0,844	1,80 [0,04; 77,65], 0,772	1,33 [0,03; 58,09], 0,890	KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: Modul 4B, Tabellen 4.1, 4.46, 4.94 und Zusatzauswertungen, Tabellen 5.1–5.5, 6.1 (4)				
Verträglichkeit																																		
Schwere UE																																		
RR (95%-KI), p-Wert	1,50 [0,03; 65,82], 0,844	1,80 [0,04; 77,65], 0,772	1,33 [0,03; 58,09], 0,890																															
SUE																																		
RR (95%-KI), p-Wert	1,50 [0,03; 65,82], 0,844	1,80 [0,04; 77,65], 0,772	1,33 [0,03; 58,09], 0,890																															
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten																																		
RR (95%-KI), p-Wert	1,50 [0,03; 65,82], 0,844	1,80 [0,04; 77,65], 0,772	1,33 [0,03; 58,09], 0,890																															
KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: Modul 4B, Tabellen 4.1, 4.46, 4.94 und Zusatzauswertungen, Tabellen 5.1–5.5, 6.1 (4)																																		

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch in der Analyse nach IWRS-Randomisierung bestätigen sich die positiven Effekte von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo in den Effektmaßen des Odds Ratio und der absoluten Risikodifferenz (Tabellen 5.6, 5.7 und 5.8 (4)). In dieser Analyse ist eine deutliche Überlegenheit von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo erkennbar: Für die Endpunkte MG-ADL, PRO MG Symptome „Physical Fatigue“, PRO MG Symptome „Respiratorische Symptome“ und MG-QOL15r sprachen unter Rozanolixizumab 5 von 6 Patientinnen und Patienten, unter Placebo dagegen nur 1 von 7 Patientinnen und Patienten an (4).</p> <p>Die kleine Fallzahl erklärt die fehlende statistische Signifikanz im relativen Risiko. Aus Sicht der UCB Pharma GmbH liegt daher eine sachgerechte Darstellung vor, die keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung zeigt.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Zeilen 11–12	<p>Verzerrungspotenzial der Endpunkte für Teilanwendungsgebiet B (Teilpopulation)</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Das Heranziehen von Mittelwerten und Mittelwertverläufen bei sehr geringen Fallzahlen wie in der Teilpopulation ist verzerrungsanfällig.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Verlaufskurven mit dem robusten Lageparameter “Median” und dem robusten Streuungsparameter “Interquartilsabstand” unterstützen den konsistenten Vorteil von Rozanolixizumab gegenüber Placebo über die Zeit und sind weniger verzerrungsanfällig als Mittelwerte und Mittelwertverläufe.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Der Stellungnahme sind weitere Verlaufskurven mit dem robusten Lageparameter “Median” und dem robusten Streuungsparameter “Interquartilsabstand” beigefügt (Abbildungen 2.1–2.6, 3.1–3.6, 4.1–4.6 (4)). Die Verlaufskurven unterstützen den konsistenten Vorteil von Rozanolixizumab gegenüber Placebo über die Zeit.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 56, Zeilen 7–8</p> <p>S. 60, Zeilen 21–22</p>	<p>Aussagesicherheit aufgrund der Studienlänge</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Auf Basis der vorliegenden Daten mit der kurzen Behandlungs- und Beobachtungsdauer ist eine Interpretation der vorliegenden Daten zur Wirksamkeit mit Unsicherheit behaftet.“</i></p> <p><i>„Aufgrund des fluktuierenden Krankheitsverlaufs und der kurzen Nachbeobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit von Rozanolixizumab gegenüber Placebo nicht möglich.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie MG0003 zeigt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rozanolixizumab. Zusätzlich bestätigen Langzeitdaten aus Open Label Extension (OLE) -Studien eine konsistente Verbesserung des MG-ADL. Rozanolixizumab wurde im Allgemeinen über wiederholte Behandlungszyklen hinweg gut vertragen.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Aus den OLE Studien MG0004 und MG0007 liegen Daten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit vor. Die Methodik der beiden Studien ist in den beigelegten Quellen detailliert beschrieben (8, 9).</p>	<p>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.</p>

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

Ergebnisse der OLE Studien MG0004 und MG0007:

Wirksamkeit:

Die gepoolten Auswertungen der OLE-Studien zeigen eine konsistente Verbesserung des MG-ADL über bis zu sechs Behandlungszyklen (siehe Abbildung 1) (8, 9).

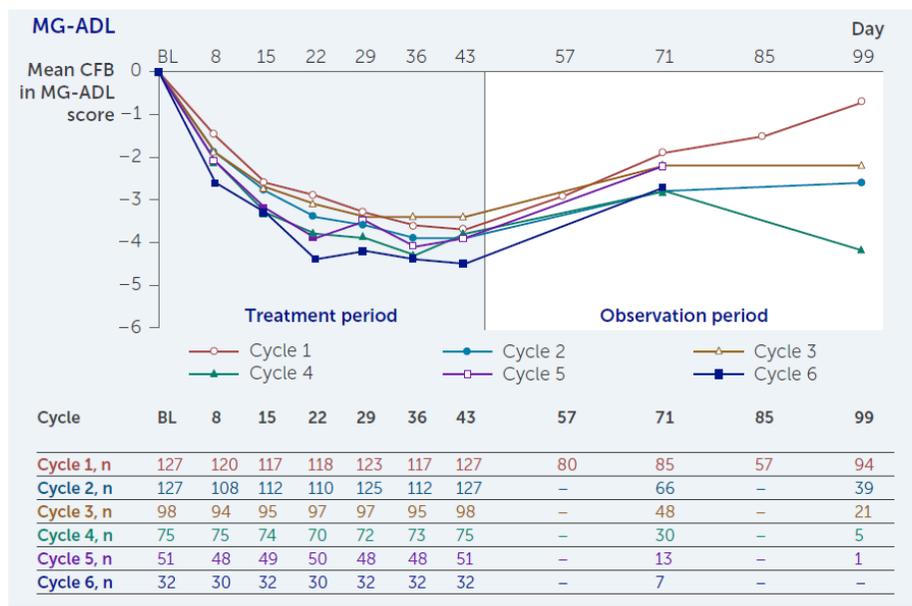


Abbildung 1: Mittlere Veränderung des MG-ADL gegenüber Baseline (aller mit Rozanolizumab behandelten Patientinnen und Patienten)

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verträglichkeit: Rozanolixizumab wurde im Allgemeinen über wiederholte Behandlungszyklen hinweg gut vertragen (8).</p> <p>Fazit: Die Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit veranschaulichen, dass Rozanolixizumab über mehrere Behandlungszyklen hinweg wirksam und gut verträglich ist, sodass die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten unter Rozanolixizumab langfristig reduziert werden kann. In den OLE-Studien wurden Patientinnen und Patienten über bis zu sechs Behandlungszyklen hinweg beobachtet, sodass auch der fluktuierende Verlauf der Erkrankung adäquat berücksichtigt ist.</p> <p>Bewertung im Rahmen des Zulassungsverfahrens: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rozanolixizumab wurden im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) festgestellt und bestätigt.</p>	<p>Aufgrund der kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer sind – auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung – keine Aussagen zu längerfristigen Effekten möglich.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Zuge des Zulassungsverfahrens wurden zusätzliche Daten aus dem vorläufigen Datenschnitt der oben genannten laufenden Phase-3-OLE-Studie MG0007 sowie aus der abgeschlossenen Phase-3-OLE-Studie MG0004 berücksichtigt. Diese lieferten gemäß European Public Assessment Report (EPAR) hinreichende Evidenz für die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rozanolixumab auch über den ersten Behandlungszyklus hinaus (10).</p>	
<p>S. 17, Zeilen 7–12 S. 18, Zeilen 19–24 S. 23, Zeilen 32–38</p>	<p>Einstufung der Patientenrelevanz des MG-ADL, „PRO MG Symptome“ und MG-QoL15r</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Die einzelnen Items des MG-ADL werden als patientenrelevant erachtet. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer und der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen, ist es möglich, dass der Therapiekontext auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung und der patientenindividuell möglichen Gabe weiterer Behandlungszyklen zusätzlich zur Standardtherapie [19] nicht ausreichend erfasst ist. Deshalb wird die Patientenrelevanz des Endpunkts insgesamt als unklar eingestuft.“</i></p> <p><i>„Die Erfassung der Krankheitssymptomatik mittels MG Symptoms PRO wird als patientenrelevant erachtet. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer und der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen ist es möglich, dass der</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Therapiekontext, auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung und der patientenindividuell möglichen Gabe weiterer Behandlungszyklen zusätzlich zur Standardtherapie [19], nicht ausreichend erfasst ist. Deshalb wird die Patientenrelevanz des Endpunkts insgesamt als unklar eingestuft.“</i></p> <p><i>„Beim MG-QoL15r handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen für Personen mit generalisierter Myasthenia gravis zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer und der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen ist es möglich, dass der Therapiekontext, auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung, nicht ausreichend erfasst ist. Deshalb wird die Patientenrelevanz als unklar eingestuft.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Nutzendossier zeigen zusätzliche Analysen (siehe Module 4A und 4B, Anhänge 4H) das gute Ansprechen bezüglich der Endpunkte MG-ADL und „PRO MG Symptome“ im Verlauf des Behandlungszyklus, sowohl in Teilanwendungsgebiet A (Gesamtpopulation) als auch in Teilanwendungsgebiet B (Teilpopulation). Daher ist nicht nur in Bezug auf die Operationalisierung als einmaliges Ansprechen, sondern zusätzlich im Verlauf des Behandlungszyklus (mittels MMRM, Area Under the Curve [AUC] -Analysen und Verlaufskurven) eine deutliche Verbesserung zu beobachten.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der konsistente Vorteil von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo konnte bzgl. des Endpunkts MG-ADL Ansprechen auch pro Visite gezeigt werden (Tabelle 4-80 (Anhang 4H) von Modul 4A des Nutzendossiers bzw. Tabelle 4-69 (Anhang 4H) von Modul 4B des Nutzendossiers). Diese Vorteile zeigten sich bereits in Visiten vor Tag 43 und blieben bis einschließlich Tag 43 bestehen.</p> <p>Daten zum MG-QoL15r wurden nur zu Baseline und Tag 43 erhoben, so dass bei diesem Endpunkt nur das einmalige Ansprechen operationalisierbar ist.</p> <p>Stellungnahme UCB: Im Folgenden sind die bereits im Nutzendossier dargestellten Analysen für beide Anwendungsgebiete zusammengefasst.</p> <p>Teilanwendungsgebiet A (Gesamtpopulation) Die Analysen des MG-ADL mittels eines MMRM und der AUC (Tabelle 4-1, Modul 4A Hedges' g: -0,65 [-1,00; -0,29] bzw. Hedges' g: 0,66 [0,31; 1,01]) zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Rozanolixizumab gegenüber Placebo. Die Analysen des „PRO MG Symptome“ in den Domänen „Muscle Weakness Fatigability“, „Physical Fatigue“, „Bulbäre Symptome“ und „Okuläre Symptome“ zeigen ebenfalls statistische Signifikanz zum Vorteil von Rozanolixizumab.</p>	<p>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“, „Okuläre 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.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus zeigten sich für den Endpunkt MG-ADL Ansprechen schon ab Visite 5 (Tag 15) statistisch signifikante Vorteile für Rozanolixumab gegenüber Placebo. Dieser statistisch signifikante Vorteil konnte bis einschließlich Visite 10 (Tag 43) konsistent beobachtet werden (gemäß der logistischen Regression zu jeder Visite (Tabelle 4-80 (Anhang 4H) von Modul 4A des Nutzendossiers)).</p> <p>Teilanzwendungsgebiet B (Teilpopulation)</p> <p>Die Analysen des MG-ADL mittels eines MMRM und der AUC (Tabelle 4-1, Modul 4B Hedges' g: -2,43 [-3,93; -0,92] bzw. Hedges' g: 1,97 [0,62; 3,32]) zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Rozanolixumab gegenüber Placebo. Die Analysen des „PRO MG Symptome“ in den Domänen „Muscle Weakness Fatigability“, „Bulbäre Symptome“ und „Okuläre Symptome“ zeigen ebenfalls statistische Signifikanz zum Vorteil von Rozanolixumab.</p> <p>Darüber hinaus zeigten sich für den Endpunkt MG-ADL Ansprechen zu Visite 9 (Tag 36) und Visite 10 (Tag 43) statistisch signifikante Vorteile für Rozanolixumab gegenüber Placebo (gemäß der logistischen Regression zu jeder Visite (Tabelle 4-69 (Anhang 4H) von Modul 4B des Nutzendossiers)). Ein deutlicher numerischer Vorteil zeigte sich bereits zu Visite 8 (Tag 29).</p>	<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des MG-QoL15r ein Vorteil für Rozanolixumab gegenüber Placebo zum Ende des Behandlungszyklus.</p> <p>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 Rozanolixumab 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.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

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

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 54, Zeilen 27–34	<p>Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>„Zudem ist eine „Schwere Schwäche der oropharyngealen oder respiratorischen Muskulatur (definiert als Grad 3 auf der MG-ADL-Skala)“ als Ausschlusskriterium spezifiziert worden. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, inwieweit diese Spezifizierung der Einschlusskriterien mittels MG-ADL die Verallgemeinerbarkeit der gesehenen Effekte auf den Versorgungskontext einschränkt. Weiterhin ist unklar, ob die Spezifizierung der Ein- und Ausschlusskriterien mögliche Unterschiede in der Symptomlast, erhoben durch den MG-ADL, je nach Antikörperstatus den Einschluss eine der beiden Populationen (AChR+ oder MuSK+) in die Studie benachteiligen könnte.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MG0003 ermöglichen eine Übertragbarkeit der Studie MG0003 auf den Versorgungskontext.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einer schweren Schwäche der oropharyngealen oder respiratorischen Muskulatur (definiert als Grad 3 auf der MG-ADL-Skala) sowie Patientinnen und Patienten mit einer myasthenen Krise wurden von der Teilnahme an der Studie MG0003 ausgeschlossen, da diese Krankheitsstadien eine dringende Behandlung benötigen, die mit der Teilnahme an der klinischen Studie unvereinbar</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wäre. Auch in der Versorgungsrealität erfolgt für diese Patientinnen und Patienten (drohende oder bestehende myasthene Krise) eine sorgfältige Abwägung der einzuleitenden therapeutischen Maßnahmen.	
S. 43, Tab. 22	<p>Ergänzungen der fehlenden Daten in Tabelle 22 der Nutzenbewertung des G-BA</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p>Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die fehlenden Charakteristika wurden im Rahmen dieser Stellungnahme sowohl für die Selektion der Patientinnen und Patienten nach historisch positivem MuSK-Antikörperstatus als auch nach positivem MuSK-Antikörperstatus zu Baseline nachgereicht.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Die fehlenden Charakteristika sind dieser Stellungnahme sowohl für die Selektion der Patientinnen und Patienten nach historisch positivem MuSK-Antikörperstatus als auch nach positivem MuSK-Antikörperstatus zu Baseline sowie nach IWRS-Randomisierung beigefügt (Tabellen 4.1,4.2 und 4.3 (4)).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 54, Zeilen 38–40	<p>Ergänzende Information/Korrektur</p> <p>(1) Bezugsraum „myasthene Krise in der Vergangenheit“</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p>„Bei 28,8 % der Personen im Interventions- und bei 34 % im Kontroll-Arm lag in der Vergangenheit eine myasthene Krise vor. Der Bezugszeitraum ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Bezugszeitraum „myasthene Krise in der Vergangenheit“ ist nicht begrenzt.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Gemäß Case Report Form (CRF) Completion Guideline der Studie MG0003 ist der Zeitraum nicht begrenzt.</p> <p>Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MG0003 wurde gewährleistet, dass nur Patientinnen und Patienten mit einem Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA) -Status II bis IVa eingeschlossen wurden (Einschlusskriterium 4) bzw. dass Patientinnen und Patienten, die zu Visite 1 oder Visite 2 eine myasthene Krise oder eine drohende Krise zeigten, ausgeschlossen wurden (Ausschlusskriterium 17a). Daher wurden, wie auch in der Fachinformation von Rozanolixizumab angegeben, keine Patientinnen und Patienten mit drohender oder manifester myasthener Krise in der Studie MG0003 untersucht (7, 11).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26, Tab. 7	<p>Ergänzende Information/Korrektur</p> <p>(2) Fehlerhafte Angaben in Tabelle 7 der Nutzenbewertung des G-BA</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p>Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MG0003</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben in Tabelle 7 der Nutzenbewertung sind wie folgt zu korrigieren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Endpunkt „PRO MG Symptome“ wurde nicht zu Visite 9 erhoben (überzählig).• Der Endpunkt PGI-S wurde zu Visite 1 erhoben (fehlend).• Der Endpunkt MQ-QoL15r wurde nicht zu Visite 6 erhoben (überzählig). <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>In Tabelle 7 der Nutzenbewertung des G-BA sind drei Fehler aufgetreten. Die für die Nutzenbewertung relevanten Erhebungszeitpunkte orientieren sich am letzten Studienprotokoll vom 12.03.2021 (11). Die richtigen Erhebungszeitpunkte sind in Tabelle 3 aufgeführt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																															
<p>Tabelle 3: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MG0003</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Visite</th> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>V5</th> <th>V6</th> <th>V7</th> <th>V8</th> <th>V9</th> <th>V10</th> <th>V12</th> <th>V14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tag</td> <td>-28 bis -1</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>15</td> <td>22</td> <td>24</td> <td>29</td> <td>36</td> <td>43</td> <td>71</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle</td> <td colspan="12" style="text-align: center;">kontinuierlich</td> </tr> <tr> <td>MG-ADL¹⁾</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>PRO MG Symptome</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>*</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>QMG²⁾</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>PGI-S</td> <td>**</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>PGI-C³⁾</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D-VAS</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MG-QoL15r</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>***</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td colspan="12" style="text-align: center;">kontinuierlich</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Primärer Endpunkt</p>		Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V12	V14	Tag	-28 bis -1	1	3	8	15	22	24	29	36	43	71	99	Todesfälle	kontinuierlich												MG-ADL ¹⁾	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	PRO MG Symptome	X	X		X	X			X	*	X	X	X	QMG ²⁾	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	PGI-S	**	X			X			X			X	X	PGI-C ³⁾					X			X			X	X	EQ-5D-VAS		X								X			MG-QoL15r		X				***				X			UE	kontinuierlich												
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V12	V14																																																																																																																																					
Tag	-28 bis -1	1	3	8	15	22	24	29	36	43	71	99																																																																																																																																					
Todesfälle	kontinuierlich																																																																																																																																																
MG-ADL ¹⁾	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X																																																																																																																																					
PRO MG Symptome	X	X		X	X			X	*	X	X	X																																																																																																																																					
QMG ²⁾	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X																																																																																																																																					
PGI-S	**	X			X			X			X	X																																																																																																																																					
PGI-C ³⁾					X			X			X	X																																																																																																																																					
EQ-5D-VAS		X								X																																																																																																																																							
MG-QoL15r		X				***				X																																																																																																																																							
UE	kontinuierlich																																																																																																																																																

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>²⁾ Endpunkt wurde ergänzend berichtet. ³⁾ Endpunkt wurde ergänzend dargestellt. * Abweichung von Tabelle 7 in der Nutzenbewertung des G-BA: Der Endpunkt „PRO MG Symptome“ <u>wurde nicht</u> zu Visite 9 (Tag 36) erhoben (11) ** Abweichung von Tabelle 7 in der Nutzenbewertung des G-BA: Der Endpunkt PGI-S <u>wurde</u> zu Visite 1 (Screening) erhoben (11) *** Abweichung von Tabelle 7 in der Nutzenbewertung des G-BA: Der Endpunkt MG-QoL15r <u>wurde nicht</u> zu Visite 6 (Tag 22) erhoben (11) PGI-C: Patient Global Impression of Change; QMG: Quantitative Myasthenia gravis; V: Visite</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Zeilen 41–43	<p>Ergänzende Information/Korrektur</p> <p>(3) Fehler bezüglich des Bezugsraums „Validität des MG-QoL15r“</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p><i>Zu MG-QoL15r: „Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung werden die kontinuierliche Auswertung zu Tag 43 sowie die Responderanalysen zu Tag 99 (im Anhang) ergänzend berichtet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der MG-QoL15r wurde im Behandlungsverlauf nur zu Tag 43 dargestellt, da zu weiteren Visiten während des Behandlungsverlaufs keine Daten in der Studie MG0003 erhoben wurden.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Für den Endpunkt MG-QoL15r wurde keine Responderanalyse zu Tag 99 (Studienende) im Anhang ergänzend berichtet, da dieser Endpunkt zu Tag 99 (Studienende) nicht erhoben wurde.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.13, Zeilen 10–12	<p>Berücksichtigung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) in der GKV-Routinedatenanalyse</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Ferner ist darauf hinzuweisen, dass der Anteilswert aus der Routinedatenanalyse der AOKPLUS [3,4] in Höhe von 65,45 % (mit krankheitsspezifischer Behandlung) höher liegen könnte, wenn weitere Acetylcholinesterase-Inhibitoren neben Pyridostigmin berücksichtigt würden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Anteilswert in Höhe von 65,45 % (mit krankheitsspezifischer Behandlung) ist plausibel, da auch andere AChE-I neben Pyridostigmin in der retrospektiven Analyse berücksichtigt wurden.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Im Rahmen der retrospektiven Analyse der AOK-PLUS-Daten wurde bei der Identifikation von Patientinnen und Patienten mit AChE-I nicht nur nach denjenigen selektiert, welche Pyridostigmin erhalten haben, sondern auch diejenigen eingeschlossen, denen andere AChE-I (Neostigmin, Ambenonium) verordnet wurden (12). In dem Datensatz lagen allerdings keine Patientinnen und Patienten vor, welche einen anderen AChE-I als Pyridostigmin erhalten haben.</p>	<p>Dem Beschluss werden für die Anti-AChR-Antikörper-positive 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-positive gMG (Patientenpopulation b) werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem vorliegenden Dossier zugrunde gelegt.</p> <p>Für die Anti-MuSK-Antikörper-positive gMG ist die Herleitung der Patientenzahlen insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Datensatz der AOK-PLUS umfasst ca. 3,4 Millionen Versicherte, was 4,7 % der gesamten GKV-Versicherten in Deutschland entspricht, und liefert ein repräsentatives Bild der Behandlung der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.	gMG auf Basis des Myasthenie Registers.

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma GmbH. Gegenüberstellung der Post-hoc-Analysepläne vom 08.05.2023 und vom 12.01.2024 für Rozanolixizumab. 2024.
2. UCB. Analysis Specifications - Benefit Dossier (Compound Rozanolixizumab). 2023.
3. UCB Group. Zusatzauswertungen zum Stellungnahme-Verfahren von Rozanolixizumab - Studie MG0003: Teilanwendungsgebiet A (Gesamtpopulation). 2024.
4. UCB Group. Zusatzauswertungen zum Stellungnahme-Verfahren von Rozanolixizumab - Studie MG0003: Teilanwendungsgebiet B (Teilpopulation). 2024.
5. UCB Biopharma SRL. CLINICAL STUDY REPORT MG0003 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2022.
6. UCB Biopharma SRL. PROTOCOL MG0003 AMENDMENT 3 - A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF ROZANOLIXIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS. 2020.
7. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand der Fachinformation: März 2024. 2024.
8. Bril V, Vissing J, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, et al. Rozanolixizumab responder and minimal symptom expression rates in generalized myasthenia gravis: Pooled phase 3 and extension studies (Abstract 1841). 26th World Congress of Neurology. 2023.
9. Pascuzzi RM, Grosskreutz J, Habib AA, Mahuwala ZK, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Response to rozanolixizumab across treatment cycles in patients with generalized myasthenia gravis: A post hoc analysis (Poster P10-11-005). AAN 2024, Denver, CO, USA; April 13–18, 2024. 2024.
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Rystiggo. International non-proprietary name: Rozanolixizumab (Procedure No. EMEA/H/C/005824/0000). 2023.
11. UCB Biopharma SRL. PROTOCOL MG0003 AMENDMENT 4.1 - A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF ROZANOLIXIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS. 2021.
12. UCB Pharma GmbH. Protocol RWE0518 - Epidemiology and Treatment of Myasthenia Gravis (MG): a Retrospective Study Using Insurance Claims Data in Germany. 2021.

5.2 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	17.06.2024
Stellungnahme zu	Rozanolixizumab/Rystiggo
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.06.2024 wurde die G-BA Nutzenbewertung von Rozanolixizumab auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.¹</p> <p>Rozanolixizumab ist zugelassen 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.²</p> <p>Der G-BA bewertet in seiner Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie MG0003. Dabei handelt es sich um eine placebokontrollierte Phase-III-Studie.¹</p> <p>Merck ist Zulassungsinhaber von Decortin® H Tabletten mit dem Wirkstoff Prednisolon. Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen und wird in der Myasthenia Gravis als Standardtherapie eingesetzt.³ Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit Position.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 21	<p>Patientenrelevanz des Endpunkts „Notfalltherapie“</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Notfalltherapie“ nicht als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.¹</p> <p>Gemäß aktueller Leitlinie kann es im Verlauf der generalisierten Myasthenia Gravis zu myasthenen Krisen kommen. Dabei handelt es sich um eine lebensbedrohliche Exazerbation der Myasthenia Gravis, welche mit Ateminsuffizienz oder Schluckstörungen, welche eine künstliche Ernährung erfordern, einhergehen können. Im Fall einer drohenden oder manifesten myasthenen Krise soll eine rasche Aufnahme auf einer Überwachungs- oder Intensivstation mit Einsatz von intravenösen Immunglobulinen oder Plasmaaustausch/Immunadsorption erfolgen.⁴ Trotz stationärer Behandlung besteht ein hohes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit myasthener Krise von etwa 12%.⁵</p> <p>Der Einsatz einer Notfalltherapie geht mit einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten einher. Folglich ist ein reduzierter Einsatz einer Notfalltherapie als patientenrelevant einzustufen.</p>	<p>Der Endpunkt Notfalltherapie wurde nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Rozanolixizumab.* https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7545/2024-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Rozanolixizumab_D-1042.pdf (2024).
2. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Rystiggo® (März 2024). www.fachinfo.de (2024).
3. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin® H (Februar 2022). www.fachinfo.de (2022).
4. Wiendl, H. & Meisel, A. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome Entwicklungsstufe: S2k Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. *Dgn* (2023).
5. Neumann, B. *u. a.* Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* **94**, E299–E313 (2020).

5.3 Stellungnahme von Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Datum	21.06.2024
Stellungnahme zu	Rozanolixizumab (Rystiggo®)
Stellungnahme von	<i>Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juni 2024 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Rozanolixizumab (Rystiggo®) des pharmazeutischen Unternehmers UCB Pharma GmbH (UCB) veröffentlicht. Zudem wurde die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht. Die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Rozanolixizumab bezieht sich auf die Anwendung 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.</p> <p>Johnson & Johnson (J&J) erforscht im gegenständlichen Therapiegebiet den Wirkstoff Nipocalimab und nimmt in diesem Kontext die Möglichkeit einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung wahr. Nipocalimab wird derzeit als neue Therapieoption für verschiedene Autoimmunerkrankungen evaluiert, darunter auch in der Indikation gMG (NCT04951622). Nipocalimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität die Bindungsstelle von Immunglobulin G (IgG) an dem neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) besetzt und dadurch die Bindung von IgG stört.</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>J&J nimmt zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung des Endpunktes Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG) zur Bewertung des Zusatznutzens • Berücksichtigung der vorgelegten Anzahl an AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG in der GKV-Zielpopulation 	
<p>Berücksichtigung des Endpunktes Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG) zur Bewertung des Zusatznutzens</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wurde der Endpunkt QMG aufgrund der nicht unmittelbaren Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse des Endpunktes wurden lediglich aus Transparenzgründen im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Der QMG ist ein vom Arzt bewerteter Fragebogen, der zur objektiven, quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik (u. a. Untersuchungen mit Spirometer, Goniometer und Dynamometer) verwendet wird. Der QMG misst zum einen krankheitsspezifische Eigenschaften wie Muskelkraft, Vitalkapazität und Ausdauer, zum anderen erhebt der Fragebogen auch Funktionen wie Schlucken und Sprache. Im Rahmen des QMG wird die Muskelschwäche und Ermüdbarkeit mittels 13 Items auf einer 4-Punkte-Skala mit einem Gesamtwert von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 39 (maximale Beeinträchtigung) gemessen. Eine höhere Punktzahl bedeutet demnach eine schwerere Erkrankung.</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den QMG als nicht bewertungsrelevant ein und legt keine post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einer Responderchwelle von 15 % vor. Die vorliegenden Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertungen des QMG zeigen zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der Nutzenbewertung des G-BA sei der direkte Patientenbezug bei dem QMG nicht gegeben, da das Instrument ein durch das ärztliche Studienpersonal berichtetes Instrument ist. Damit wird der QMG vom G-BA in seiner Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant betrachtet und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von J&J ist die Schlussfolgerung des G-BA nicht angemessen. Die gMG reflektiert eine wechselnde und belastungsabhängige Muskelschwäche. Der QMG misst direkt die Schwere dieser Leitsymptomatik. Die Muskelschwäche und Ermüdbarkeit sind für den Patienten höchst relevant. Zudem wurde der Fragebogen mit Hilfe von Patienten mit gMG entwickelt (1).</p> <p>Zudem kann aus Sicht von J&J allein die Erhebung des Arztes nicht dazu führen, dass der Endpunkt als nicht patientenrelevant eingeschätzt wird. Für einige der QMG-Items ist ein geschultes, medizinisches Fachpersonal mittels geeigneter Methoden (z. B. Einschätzung der Ptosis) sowie entsprechende Geräte (z. B. Spirometer, Goniometer) unabdingbar. Die Erhebung dieser Items erfolgt demgemäß nach standardisierten und objektiven Kriterien und unterliegt somit keiner Beeinflussung durch den behandelnden Arzt.</p> <p>Wie auch in der Nutzenbewertung des G-BA und der aktuellen Leitlinie beschrieben, ist der Fragebogen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens (2). Aus diesem Grund wird dieser häufig als</p>	<p>Rozanolixizumab, jedoch kann die klinische Relevanz auf Basis der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung, dass weitere aussagekräftigere Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vorliegen, wird in der Gesamtschau der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>primärer oder sekundärer Endpunkt in Studien zur gMG verwendet und von der Europäischen Zulassungsbehörde für die Bewertung regelhaft akzeptiert (3, 4).</p> <p>Das der Endpunkt QMG im Anwendungsgebiet der gMG ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument ist, wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Efgartigimod alfa (Vyvgart®) in der Indikation gMG (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-858) mit Beschlussfassung vom 16.02.2023 erläutert und demnach in der Endpunktkategorie Morbidität zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens herangezogen (5, 6).</p> <p>Aufgrund der dargelegten Sachlage erachtet es J&J als geboten, den Endpunkt QMG wie auch bereits im vorherigen Verfahren zu Efgartigimod alfa (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-858) zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	
<p>Berücksichtigung der vorgelegten Anzahl an AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Die UCB Pharma GmbH (UCB) gibt für die AChR-Antikörper-positiven Erwachsenen mit gMG in der GKV-Zielpopulation einen Anteil von 3 261 - 5 883 Patientinnen und Patienten an. Dafür zieht UCB Erwachsene heran, die neben einer Diagnose einer MG bereits eine Behandlung erhalten haben und nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Zudem nimmt UCB eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten vor, bei denen zusätzlich eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt und die AChR-positiv sind.</p>	<p>Dem Beschluss werden für die Anti-AChR-Antikörper-positive 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.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den bisherigen Verfahren zu Efgartigimod alfa und Ravulizumab wurden vom G-BA für die Teilpopulation der AChR-Antikörper-positiver gMG Patientenzahlen herangezogen, die im Vergleich zu dem vorliegenden Verfahren deutlich höher oder niedriger waren (6, 7). Diese Abweichung wird auch im Bericht des IQWiG erläutert. Die im Beschluss zu Efgartigimod alfa herangezogenen Patientenzahlen (14 000 - 16 800 Patientinnen und Patienten) sind insbesondere daher so hoch, da keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde, die eine zusätzliche Behandlung zur Standardtherapie benötigen. Die angegebenen Zahlen beziehen sich demnach auf alle AChR-Antikörper-positiven Erwachsenen mit gMG. Hingegen sind die Patientenzahlen im Beschluss zu Ravulizumab (800 - 1200 Patientinnen und Patienten) deutlich zu niedrig, da diese sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG beziehen und damit nur einen Teil der vorliegenden GKV-Zielpopulation abbilden.</p> <p>Insgesamt stellen aus Sicht von J&J die im vorliegenden Verfahren von Rozanolizumab vorgelegten Patientenzahlen trotz der vom IQWiG adressierten methodischen Limitationen eine zutreffendere Annäherung an die Zielpopulation der AChR-Antikörper-positiven gMG dar als in den vorherigen Verfahren zu Efgartigimod alfa und Ravulizumab und sollten demnach berücksichtigt werden.</p>	<p>Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver 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-positiven gMG anzusehen.</p> <p>In vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven 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-positiven Zielpopulation dar. Frühere Verfahren zu Anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG liegen nicht vor.</p> <p>Für die Anti-MuSK-Antikörper-positiven gMG ist die Herleitung der Patientenzahlen insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

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

Literaturverzeichnis

1. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. *Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score*. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-772.
2. Wiendl H, Meisel A, et al. *Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, DGN*, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2022 [abgerufen am: 01.12.2023]. Verfügbar unter: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2023_V1.2_1685089357760.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). *Rystiggo. EPAR Assessment report. 09 November 2023. EMA/CHMP/535512/2023. International non-proprietary name: Rozanolixizumab. Procedure No. EMEA/H/C/005824/0000*. 2023 [abgerufen am: 19.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). *Vyvgart. EPAR Assessment report. 23 June 2022. EMA/641081/2022. International non-proprietary name: efgartigimod alfa. Procedure No. EMEA/H/C/005849/0000*. 2022 [abgerufen am: 19.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)*. Vom 16. Februar 2023. 2023 [abgerufen am: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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). Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)*. Vom 16. Februar 2023. 2023 [abgerufen am: 05.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)*. Beschluss vom: 20. April 2023/ 21. September 2023; gültig bis: unbefristet. In Kraft getreten am: 20. April 2023/ 21. September 2023. BAnz AT 14.06.2023 B2/ 05.10.2023 B3. *Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2022): Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG)*. 2023 [abgerufen am: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-878.pdf.

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb und Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Datum	22.06.2024
Stellungnahme zu	Rozanolixizumab (Rystiggo®)
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Chefarzt der Neurologischen Klinik HELIOS Hansekllinikum Stralsund Große Parower Straße 47-53 18435 Stralsund</p> <p>Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie Direktor, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis</i></p> <p>Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung mit chronischem und potenziell lebensbedrohlichem Verlauf. Die MG gehört mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 400/Millionen Erkrankten in Deutschland zu den seltenen Erkrankungen [6]. Durch die krankheitsbedingte Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung kommt es zu einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche.</p> <p>Eine zunehmend wichtige Rolle in der Therapie der Myasthenia gravis (MG) spielt zum einen die Einteilung der Erkrankung anhand der krankheitsvermittelnden Autoantikörper, die sich in ca. 75-80% gegen den Acetylcholinrezeptor (anti-AChR), in jeweils ca. 2-4% gegen die Muskel-spezifische Rezeptor-Tyrosin-Kinase (anti-MuSK) bzw. das Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 4 (anti-LRP4) richten. In ca. 10-15% gelingt kein Nachweis pathologischer Antikörper (sogenannte seronegative MG). Zum anderen wird der Krankheitsaktivität eine zunehmend wichtige Rolle bei Therapieentscheidungen zugemessen, wobei eine mild-moderaten von einer (hoch-)aktiven Verlaufsform unterschieden wird [14].</p> <p>Die anti-AChR-MG beginnt zumeist mit einer allgemeinen Fatigue-Symptomatik oder als okuläre Myasthenie im Bereich der äußeren Augenmuskeln mit Diplopie und Ptosis. Bei zirka 80 % der Fälle von anti-AChR-MG entwickelt sich aus der okulären Myasthenie die generalisierte Form der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung, die die gesamte Willkürmuskulatur betreffen kann, also Extremitäten-, Kopfhälte- und Rumpf- sowie Schluck- und Atemmuskulatur. Die anti-MuSK-MG, die meist Frauen im mittleren Erwachsenenalter betrifft, führt vor allem zu einer oropharyngealen Muskelschwäche, d.h. zu einer Beeinträchtigung des Sprechens, Kauens und Schluckens [7]. Die anti-LRP4 und seronegative MG sind die bisher am schlechtesten verstandenen Verlaufsformen. Da diese nicht in den Therapiestudien zu Rozanolixizumab untersucht wurden, werden sie hier auch nicht weiter betrachtet werden.</p> <p>Die Symptome der MG sind abhängig von den betroffenen Muskeln und der individuellen Krankheitsaktivität. Die Krankheitsverläufe sind heterogen und nicht vorhersagbar [11]. Es besteht das Risiko einer ggfs. rasch zunehmenden Ateminsuffizienz bis hin zur myasthenen Krise mit einer intensivmedizinischen Therapie und Beatmungspflichtigkeit. Mindestens 30% aller MG-Patienten erleiden eine oder mehrere schwere Exazerbationen, mindesten 7% eine oder mehrere myasthene Krisen im Krankheitsverlauf [6]. Die Sterblichkeit der myasthenen Krise liegt nach wie vor bei über 10%, wie eine aktuelle Studie aus Deutschland gezeigt hat [9]. Die jährliche Sterblichkeitsrate von MG-Patienten lag deutlich über der Sterblichkeitsrate der deutschen Gesamtbevölkerung (Jahr 2019; 5,7 % gegenüber 1,1 %) [6]. Aus diesen Zahlen geht hervor, dass die Verhinderung und effektive Behandlung krisenhafter Verschlechterung, die zu den Hauptzielen der MG-Therapie gehört, mit den Standardtherapien nicht hinreichend für alle MG-Patienten gelingen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der anti-MuSK-MG ist das Risiko, dass es zu einer schweren Exazerbation oder myasthenen Krise kommt, besonders hoch [8]. Zudem handelt sich um besonders schwere Verläufe der myasthenen Krise im Vergleich zu den anderen Antikörper-Untergruppen [4].</p> <p>Die Erkrankten leiden nicht nur an der Muskelschwäche, sondern auch an psychischen Symptomen, wie Fatigue, Depression und Angststörung, die zusammen mit der Muskelschwäche die Lebensqualität in der Regel erheblich und vor allem auch im Langzeitverlauf stark beeinträchtigen. Dies führt auch zu starken Belastungen der nächsten ("pflegenden") Angehörigen [2]. MG-Patienten sind daher in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens sowie im Erwerbsleben erheblich eingeschränkt [5].</p> <p>Die S2k-Leitlinie der DGN zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome empfiehlt daher eine konsequente Therapie ausgerichtet nach Krankheitsstadium, Krankheitsaktivität, Antikörpernachweis sowie Thymuspathologie [14]. Dies beinhaltet zugelassene als auch Off-label-Therapien. Empfehlungen aus Leitlinien zu den Standardtherapien basieren überwiegend auf kleinen (teilweise randomisierten) Studien, Fallsammlungen bzw. retrospektiven Analysen, klinischer Erfahrung und übereinstimmenden Expertenmeinungen. Daten aus größeren kontrollierten Studien zu den Standardtherapien fehlen und sind nur für die modernen Immunmodulatoren (s.u.) verfügbar [14].</p> <p>Hauptziel der Behandlung von MG-Patienten ist die rasche Krankheits- und Symptomkontrolle, die mindestens einen Zustand patient-acceptable symptom state (bzw. minimalen Manifestation, „minimale</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomexpression) entspricht und möglichst einen Zustand der vollständigen und nachhaltigen Remission erreicht. Die MG-Standardtherapie umfasst die symptomatische Therapie (Pyridostigmin), die immunsuppressive Therapie (Steroide und steroidsparende Langzeitimmunsuppression mit Azathioprin als 1. Wahl und Mycophenolat Mofetil als 2. Wahl), die Thymektomie (zur "chirurgischen" Immunmodulation oder Entfernung eines Thymoms, sofern vorhanden) und die Exazerbationstherapie (IVIg, Plasmapherese, Immunadsorption) bei krisenhaften Verschlechterungen. Trotz der vorhandenen Standardtherapie-Optionen kann bei vielen Betroffenen keine ausreichende Symptomenkontrolle erreicht werden, wodurch die häufig hohe Krankheitsbelastung bestehen bleibt. Auch das Auftreten von therapieinduzierten Nebenwirkungen, insbesondere unter den o.g. zugelassenen Standardimmunsuppressiva (inkl. genehmigter off label use für Mycophenolat Mofetil) führt nicht selten zum Therapieabbruch. Gerade wenn die Erkrankung nicht frühzeitig stabilisiert wird, kann es zu einem schweren, krisenartigen Verlauf kommen. Lediglich zirka ein Drittel aller MG-Patienten weist im Langzeitverlauf eine leichte Symptomatik auf oder wird symptomfrei. Bislang wird jedoch oft auch bei diesen Patienten erst nach mehreren Behandlungsjahren eine (pharmakologische) Remission der Symptomatik erreicht. Ein großer Teil der MG-Patienten muss über viele Jahre oder auch lebenslang mit Beeinträchtigungen trotz der bislang verfügbaren, therapeutischen Optionen leben. Zudem lässt sich für einen relevanten Anteil (ca. 10 bis 20%) der MG-Patienten auch im Langzeitverlauf keine Verbesserung durch die Standardtherapien erreichen, sie sind "refraktär" gegenüber diesen Therapien [6].</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klinisch besteht daher ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren Medikamenten zur Behandlung sämtlicher Unterformen der MG. Mit den modernen Immunmodulatoren (C5-Komplement-Inhibitoren: Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan; FcRn-Inhibitoren: Efgartigimod, Rozanolixizumab) kann entsprechend der vorliegenden Phase-III-Studien das Hauptziel einer raschen Symptomverbesserung und Krankheitskontrolle innerhalb weniger Wochen bei den meisten anti-AChR positiven MG-Patienten erreicht werden. Konsequenterweise empfiehlt die neue Leitlinie daher für Patienten mit (hoch-)aktiven (inklusive der "therapierefraktären") Verläufen der anti-AChR positiven generalisierten MG eine Therapie mittels der modernen Immun-modulatoren als Zusatz zur Standardtherapie [14].</p> <p>Die Europäische Kommission hat Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patienten mit generalisierter MG zugelassen, die anti-AChR oder anti-MuSK positiv sind. Die Zulassung stützt sich auf die Phase-III-Studie MycarinG, in der die Behandlung mit Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo zu maßgeblichen und klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei der generalisierten MG führte [1]. Rozanolixizumab ist ein FcRn-Antagonist und blockiert dadurch das Recycling von Immunglobulinen G (IgG). Dies resultiert in einer Reduktion der Gesamt-IgG und damit auch in einer Reduktion der für die MG spezifischen, pathogenen IgG-Autoantikörper. Die vorliegenden Daten aus der MycarinG-Studie belegen, dass die myasthenen Symptome durch Rozanolixizumab klinisch signifikant und rasch</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die liegen Ergebnisse der 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verbessert werden. Die MycarinG-Studie dokumentiert weiterhin die therapeutische Sicherheit von Rozanolixizumab [1].</p> <p>Die im Vergleich zur anti-AChR-MG kleine anti-MuSK-MG-Untergruppe in der MycarinG-Studie entspricht der Häufigkeitsverteilung der MG-Unterformen. Die anti-MuSK-MG ist selten (s.o.) und daraus resultiert, dass die Rekrutierung von Probanden mit anti-MuSK-MG für Therapiestudien schwierig ist [7].</p> <p>Die Therapie mit Rozanolixizumab erfolgt individualisiert angepasst an die Erfordernisse beim jeweiligen Erkrankten [13]. Rozanolixizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht über 6 Wochen einmal pro Woche subkutan verabreicht. Weitere Behandlungszyklen können in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik des Patienten indiziert sein. Nachfolgende Behandlungszyklen müssen entsprechend der klinischen Beurteilung verabreicht werden. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen variiert von Patient zu Patient. Im klinischen Entwicklungsprogramm hatten die meisten Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4 bis 13 Wochen zwischen den Therapiezyklen. Von Zyklus zu Zyklus hatten etwa 10 % der Patienten ein behandlungsfreies Intervall von weniger als 4 Wochen [13].</p> <p>Nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus erfolgt die Wiederbehandlung je nach individueller Wirkungsdauer des Medikaments. Diese patientenindividualisierte Therapie verhindert eine unnötige Überbehandlung. Erforderlich ist aber gleichzeitig auch ein sorgfältiges Patientenmonitoring zwischen den Behandlungszyklen, um den Zeitpunkt zu identifizieren, an dem die Wirkung von Efgartigimod im</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>individuellen Patienten wieder nachlässt und eine Wiederbehandlung erforderlich wird. Bei den in der MycarinG-Studie eingesetzten Scores handelt es sich um die modernen Messinstrumente (MG-ADL, QMG, MGC und QOL15r Scores), die auch in den anderen modernen Therapiestudien zu den C5- und FcRn-Inhibitoren sowie der klinischen Routine zum Behandlungsmonitoring regelhaft eingesetzt werden und patientenrelevant sind.</p> <p>Mit Rozanolixizumab erhielt jetzt erstmals ein modernes Immuntherapeutikum die Zulassung für die anti-MuSK-MG. Die bisherige Standardbehandlung dieser Verlaufsform ist ähnlich zur anti-AChR-MG, wobei das Ansprechen auf Pyridostigmin schlechter ist und die Thymektomie bei dieser Verlaufsform nicht indiziert ist. Kontrollierte Studiendaten lagen für die anti-MuSK-MG bisher nicht vor, so dass die Wirksamkeit der o.g. zugelassenen Standardtherapeutika auf klinischen Erfahrungen und Fallsammlungen beruht. Dies gilt auch für die bei dieser Verlaufsform häufig eingesetzte B-Zell-depletierende anti-CD20-Therapie mit Rituximab, die dieser Verlaufsform vermutlich gut wirkt aber bei fehlenden Studiendaten nicht zugelassen ist [12]. Die MycarinG Studie erbringt nun erstmals Studienevidenz für eine wirksame und sichere Therapie bei dieser seltenen MG-Verlaufsform.</p> <p>Damit ergibt sich auf Basis der vorliegenden Evidenz und des klinischen Bedarfs in Bezug auf den Stellenwert von Rozanolixizumab für die Behandlung von MG-Patienten folgende Einschätzung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei der anti-MuSK-MG kommt es häufig zu hochaktiven, bedrohlichen Krankheitsverläufen. In Ermangelung zugelassener Therapieoptionen	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Aufteilung der Patientenpopulation anhand des Antikörperstatus vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde in der DGN-Leitlinie für hochaktive Krankheitsverläufe bisher der Off-label-Einsatz von Rituximab empfohlen [14]. Rituximab wirkt über eine weitgehende Depletion von CD20-positiven B-Lymphozyten, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann. So wurde auch in der MG-Therapie das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) als lebensbedrohliche, opportunistische Infektion beobachtet [3]. Mit Rozanolixizumab steht nun auch für die anti-MuSK-MG eine zugelassene und auf Basis der vorliegenden Studiendaten wirksame und sichere Therapie zur Verfügung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einer maßgeblichen klinischen Verschlechterung mit einer drohenden (schwere Exazerbation) bzw. eingetretenen myasthenen Krise werden zur Krisenintervention hochdosiert Immunglobuline (IVIg) bzw. Apherese-Verfahren (Plasmapherese oder Immunadsorption) entsprechend der Leitlinien-Empfehlungen eingesetzt („rescue therapy“). Ein besonders wichtiges Ziel der MG-Therapie ist es, solche Krisensituationen und damit den Einsatz von solchen aufwändigen Interventionen zu vermeiden. Vielmehr will man therapeutisch den Patienten in einer stabilen Situation ohne besondere Krankheitsbeeinträchtigung halten. Der Einsatz einer „rescue therapy“ ist Ausdruck einer nicht ausreichend guten, therapeutischen Situation. In der MycarinG-Studie war bei keinem der mit Rozanolixizumab behandelten Probanden eine Krisenintervention vonnöten [1]. 	<p>Entsprechend der deutschen Leitlinie¹ 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.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

¹ Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 25.06.2024).

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Die bereits jetzt vorliegenden Daten aus der Open-Label-Extension (OLE) Phase von MycarinG unterstützen die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Rozanolixizumab im Langzeitverlauf (aktuell ca. 1 Jahr), was gerade auch bei der MG wichtig ist. Daten aus der OLE-Phase liegen erfahrungsgemäß näher an den sogenannten <i>Real-World-Daten</i>, die letztlich für die Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit im Versorgungskontext besonders wichtig sind. Die MG ist eine klinisch und immunologisch heterogene Erkrankung. Entsprechend besteht therapeutischer Bedarf an unterschiedlichen Therapieoptionen. Während mechanistisch die C5-Inhibitoren nur bei MG-Unterformen, die Komplement-abhängig verlaufen (vor allem die anti-AChR-MG; aber auch anti-LRP4-MG und die meisten "seronegativen" MG) ist prinzipiell davon auszugehen, dass die FcRn-Inhibitoren für alle MG-Untergruppen wirksam sind. Zugelassen sind die C5- und FcRn-Inhibitoren mit Ausnahme von Rozanolixizumab nur für die anti-AChR-MG. Aber auch für die anti-AChR-MG ergeben sich schon aus den Studiendaten aber gerade auch aus der praktischen Erfahrung heraus erhebliche Unterschiede in der individuellen Wirkung. Bislang ist bei den neuen Immunmodulatoren ungeklärt, bei welcher MG-Konstellation die einzelnen Optionen besonders wirksam sind. Es muss also von einer individuell unterschiedlichen Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Zudem sind z.B. geschlechter-spezifische Unterschiede im Therapieansprechen bekannt, aber bisher kaum in Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen untersucht. 	<p>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.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Aufteilung der Patientenpopulation anhand des Antikörperstatus vorgenommen.</p> <p>Entsprechend der deutschen Leitlinie 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend müssen auch vorliegende Vergleiche der Wirksamkeit der modernen Immunmodulatoren sehr vorsichtig interpretiert werden. So sind u.a. die Studienpopulationen und die gewählten Zeitpunkte der gemessenen primären Endpunkte unterschiedlich. Der Mehrwert der modernen Immunmodulatoren in Bezug auf die Standardtherapien (im Sinne der Zusatztherapie) ist auf Grund der vorliegenden Studiendaten, klinischen Erfahrungen und ersten Real-World-Daten unbestritten. In wie weit sich die modernen Immunmodulatoren untereinander hinsichtlich der Wirksamkeit in Bezug auf Subgruppen unterscheiden, kann derzeit nicht gesagt werden und wird erst durch weitere Studien und Real-World-Daten sich ermitteln lassen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Durchführbarkeit der Therapie hängt insbesondere auch von der aus der Applikationsweise des einzelnen Therapeutikums resultierenden logistischen Verfügbarkeit/Praktikabilität ab [10]. Hierbei spielen auch die Patienten-Präferenzen eine wichtige Rolle. Die verschiedenen Möglichkeiten, in unterschiedlichen Applikationsarten (intravenös, subkutan) und Behandlungsfrequenzen (täglich, wöchentlich, im Zyklus, alle 2 Wochen, alle 2 Monate) zu therapieren, sind für die Praxis aus Patienten- und therapeutischer Sicht sehr wertvoll. So kann z.B. entsprechend des aktuellen Zulassungsstatus ein Vorteil von Rozanolixizumab sein, dass dieses Medikament bei besonders schweren Verläufen, insbesondere auch bei anti-AChR-MG Patienten, kontinuierlich wöchentlich auch über die 6 Wochen des Zyklus hinaus verabreicht werden kann.	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Prof. Dr. med. Andreas Meisel

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

Literaturverzeichnis

1. Bril V, Druzd A, Grosskreutz J et al. (2023) Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* 22:383-394
2. Funke M, Eveslage M, Zschüntzsch J et al. (2024) Fatigue and associated factors in myasthenia gravis: a nationwide registry study. *J Neurol*
3. Kanth KM, Solorzano GE, Goldman MD (2016) PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. *Neurol Clin Pract* 6:e17-e19
4. König N, Stetefeld HR, Dohmen C et al. (2021) MuSK-antibodies are associated with worse outcome in myasthenic crisis requiring mechanical ventilation. *J Neurol* 268:4824-4833
5. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R et al. (2022) Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol* 269:3050-3063
6. Mevius A, Jöres L, Biskup J et al. (2023) Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord* 33:324-333
7. Morren J, Li Y (2018) Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: A narrative review. *Muscle Nerve* 58:344-358
8. Nelke C, Stascheit F, Eckert C et al. (2022) Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *J Neuroinflammation* 19:89
9. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P et al. (2020) Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 94:e299-e313
10. Sieb JP (2024) Innovationen in der Myasthenietherapie: eine Bestandaufnahme. *DGNeurologie* 7:100-10511. Sieb JP (2014) Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 175:408-418
12. Tandan R, Hehir MK, Waheed W et al. (2017) Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle & Nerve* 56:185-196
13. UCB Pharma GmbH (2024) Fachinformation. Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung (Stand: 01/2024).
14. Wiendl H, Meisel A- Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 23.06.2024)

5.5 Stellungnahme der argenx Germany GmbH

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Rozanolixizumab/Rystiggo®
Stellungnahme von	<i>argenx Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 03.06.2024 die G-BA-Nutzenbewertung für Rozanolixizumab (Rystiggo®) für folgende Indikation veröffentlicht: 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. Die Firma argenx Germany GmbH vertreibt das Arzneimittel Efgartigimod alfa (Vyvgart®) zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis und möchte zum folgenden Punkt Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• QMG ist ein patientenrelevanter Endpunkt	Siehe weiter unten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen bewertung S. 19, Z. 13 – 14	<p>Der QMG gilt als das Entscheidungskriterium in der medizinischen Praxis und ist patientenrelevant</p> <p><i>„Der Endpunkt „QMG“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die spezifischen Messinstrumente für Myasthenia gravis, MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living), QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) und MG-QoL15r (Myasthenia Gravis Quality of Life-15 revised) sind unterschiedlich und ergänzen sich. Der MG-ADL und der MG-QoL15r erfassen nicht nur die Wahrnehmung der Erkrankung durch den Patienten, sondern tun dies auch über einen festgelegten Zeitraum. Hierbei bietet der MG-ADL Einblicke in die Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie Zähneputzen, von einem Stuhl aufstehen oder Atmen für die letzte Woche. Der MG-QoL15r beleuchtet verschiedene Aspekte der Lebensqualität, einschließlich physischer, emotionaler und sozialer Dimensionen in den letzten 4 Wochen.</p> <p>Im Gegensatz dazu misst der QMG die objektive Muskelschwäche verschiedener Muskelgruppen zum Zeitpunkt der Untersuchung</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den QMG als nicht bewertungsrelevant ein und legt keine <i>post hoc</i> durchgeführten Responderanalysen mit einer Responderchwelle von 15 % vor. Die vorliegenden Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertungen des</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch den Arzt. Somit bildet der QMG die spezifischen Symptome und den Schweregrad der Myasthenia gravis ab und ist besonders relevant für die Patienten, da die Muskelschwäche das Leitsymptom der Erkrankung darstellt [1-3]. Die kombinierte Anwendung des MG-ADL, MG-QoL15r und QMG ermöglicht eine allumfassende Beurteilung der Myasthenia Gravis, da die Instrumente unterschiedliche, aber komplementäre Aspekte der Erkrankung abdecken. Die drei krankheitsspezifischen Messinstrumente werden in der Studie MG0003 durch den EQ-5D VAS als generischen Fragebogen ergänzt, um den Gesundheitszustand der Patienten einzuschätzen, sodass eine vollumfängliche Beurteilung des Krankheitsverlaufs der Patienten ermöglicht wird.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet fungiert der QMG als fest etabliertes Messinstrument in der klinischen Versorgung. In Kombination mit den krankheitsspezifischen Fragebögen MG-ADL und MG-QoL15r wird er zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität, -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt. Die Patientenrelevanz des QMG wurde im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Beschlussfassung: 16.02.2023) von mehreren Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet eindeutig bekräftigt.</p>	<p>QMG zeigen zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab, jedoch kann die klinische Relevanz auf Basis der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung, dass weitere aussagekräftigere Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vorliegen, wird in der Gesamtschau der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>So hat der G-BA die statistisch signifikanten Vorteile des QMG von Efgartigimod alfa gegenüber dem Komparator zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Ansicht von argenx ist der QMG ein bedeutender Endpunkt im Bereich der Myasthenia gravis, weshalb dieser Endpunkt bei der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt und für das Ableiten des Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2023. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome.
2. Thomsen, J. L. S. & Andersen, H. 2020. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol*, 11, 596382.
3. Diez Porras, L., Homedes, C., Alberti, M. A., Velez Santamaria, V. & Casasnovas, C. 2022. Quality of Life in Myasthenia Gravis and Correlation of MG-QOL15 with Other Functional Scales. *J Clin Med*, 11.

5.6 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Rozanolixizumab
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03. Juni 2024 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Rozanolixizumab (Handelsname Rystiggo®) im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis veröffentlicht [1].</p> <p>Rystiggo® wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholinrezeptor) sowie bezüglich Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind. Der humanisierte, monoklonale Antikörper Rozanolixizumab bindet spezifisch an neonatale Fc-Rezeptoren (FcRn) und hemmt durch die Bindung an FcRn die Interaktion zwischen FcRn und Immunglobulin. [2]</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Alexion) vermarktet die Wirkstoffe Eculizumab (Soliris®) und Ravulizumab (Ultomiris®), die unter anderem zur Behandlung von gMG zugelassen sind.</p> <p>Daher nimmt Alexion folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Rozanolixizumab.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56, Z. 20ff.	<p>Hoher therapeutischer Bedarf bei seltenen Erkrankungen</p> <p>Anmerkung: Die Stichprobengröße der Teilpopulation ist zu gering, um ergebnis-sichere Effekte zur Wirksamkeit ableiten zu können. Durch die geringe Fallzahl und einen möglicherweise hohen interindividuellen Verlauf der Erkrankung, ist es möglich, dass einzelne Beobachtungen die Mittelwertverläufe stark beeinflussen. [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Generell besteht in dieser Indikation ein Bedarf an schnell wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Therapien. [3]</p> <p>Die Patientinnen und Patienten sind durch die Krankheit entstehende Muskelschwäche und Fatigue, einer damit einhergehenden Betreuungsbedürftigkeit, psychischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen sowie Nebenwirkungen medikamentöser bzw. chirurgischer Therapien, oft nicht in der Lage, ihren Alltag zu bewältigen bzw. berufstätig zu sein. Daraus resultieren Einschränkungen in der Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit. [3] Die Symptomatik, die sich oftmals über den Lauf des Tages verschlech-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tert, erstreckt sich auf Einschränkungen bei weiteren Muskelgruppen des Körpers und kann sich auch in Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken und in Atemnot auswirken. [4]</p> <p>Die Verbesserung und Beseitigung der genannten Belastungen sollten, neben der geringen Last an Nebenwirkungen, auch eine höhere Unabhängigkeit der Patientinnen und Patienten von Arzt- oder Klinikbesuchen ermöglichen und damit die Lebensqualität nachhaltig verbessern. [3]</p> <p>Da es sich bei der gMG um eine seltene Erkrankung handelt, stellen sich in der Durchführung von klinischen Studien durchaus häufig Herausforderungen. [5]</p> <p>Die Therapielandschaft hat sich sehr verändert und es wurden in den vergangenen Jahren innovative Arzneimittel für die Behandlung der gMG zugelassen. Neben den Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab wurde auch der FcRn-Modulator Efgartigimod im genannten Anwendungsgebiet zugelassen. [6]</p> <p>Insbesondere bei den MuSK-Antikörper+ Patientinnen und Patienten gibt es einen hohen Therapiebedarf, da es bisher keine zugelassenen Therapien gibt und daher sollte die Rolle von Rystiggo® in der Versorgung und in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

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

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Rozanolixizumab. 2024.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – UCB Pharma GmbH, Rozanolixizumab (RYSTIGGO®), Modul 1, 2024.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – UCB Pharma GmbH, Rozanolixizumab (RYSTIGGO®), Modul 3a, 2024
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Alexion Pharma GmbH Deutschland, Ravulizumab (Ultomiris®), Modul 3A, 2022.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – UCB Pharma GmbH, Rozanolixizumab (RYSTIGGO®), Modul 4a, 2024.
- [6] Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 18.06.2024)

5.7 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Rozanolixizumab (Rystiggo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juni 2024 eine Nutzenbewertung zu Rozanolixizumab (Rystiggo) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind. Der pU legt eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie vor.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte QMG und Notfalltherapie nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begrün-</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den QMG als nicht bewertungsrelevant ein und legt keine <i>post hoc</i> durchgeführten Responderanalysen mit einer Responderchwelle von 15 % vor. Die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>vorliegenden Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertungen des QMG zeigen zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab, jedoch kann die klinische Relevanz auf Basis der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung, dass weitere aussagekräftigere Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vorliegen, wird in der Gesamtschau der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt Notfalltherapie wurde nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Rozanolixizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Juli 2024

von 10.32 Uhr bis 10.54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Nau

Frau Dr. Biskup

Herr Dr. Brunnert

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

Frau Posevitz-Fejfar

Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Johnson & Johnson** (vormals Janssen-Cilag GmbH) (**Johnson & Johnson**):

Frau Dr. Thiemann

Herr Dr. Möller

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **SmartStep Consulting GmbH** (für argenx Germany GmbH) (**SmartStep**):

Herr Derwand

Frau Saber

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

Frau Dr. Salmen

Herr Prager

Angemeldeter Teilnehmender für das **HELIOS Hansekllinikum Stralsund (HELIOS Stralsund)**:

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldeter Teilnehmender für die **Charité Berlin (Charité)**:

Herr Prof. Dr. Meisel

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:32 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses: Es ist Montag, Anhörungstag. Wir fahren fort mit Rozanolixizumab als Orphan, jetzt eingesetzt zur Behandlung der Anti-AChR+ oder einer generalisierten Myasthenia gravis.

Wir haben hier wieder eine Dossierbewertung jetzt des GBA vom 3. Juni 2024, und wir haben hierzu Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, von UCB – seien Sie auch wieder herzlich willkommen; wir hatten ja gerade schon das Vergnügen –, außerdem von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich von Alexion Pharma Germany, von argenx Germany, von Merck Healthcare Germany und von Johnson & Johnson. Stellungnahmen von Klinikern haben wir von Herrn Professor Dr. Jörn Peter Sieb vom Helios Hansekllinikum Stralsund und Herrn Universitätsprofessor Dr. Meisel von der Charité hier in Berlin. Als stellungnehmenden Verband haben wir den Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Wir beraten jetzt zu einem Orphan Drug; deshalb basiert dies, wie gesagt, auf der Dossierbewertung des G-BA vom 3. Juni 2024.

Ich muss zunächst auch deshalb, weil wir Wortprotokoll führen, wieder die Anwesenheit feststellen; sie wird darin dokumentiert. Von UCB Pharma sind wiederum Frau Dr. Dehmlow, Frau Dr. Nau, Frau Dr. Biskup und Herr Dr. Brunnert zugeschaltet. Außerdem sind Herr Professor Dr. Sieb aus Stralsund und Herr Professor Dr. Meisel von der Charité zugeschaltet. Von Merck sind Frau Dr. Posevitz-Fejfar und Frau Giesl zugeschaltet, für Johnson & Johnson sind es Frau Dr. Thiemann und Herr Dr. Möller. Weiter sind Herr Derwand und Frau Saber von SmartStep zugeschaltet sowie Frau Dr. Salmen und Herr Prager von Alexion. Schließlich ist Herr Bussilliat vom vfa zugeschaltet. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht.

Dann vermute ich, dass Sie auch hier wieder anfangen. Frau Dehmlow. – Ich erteile Ihnen das Wort zur Einführung. Bitte schön.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, nun die Anhörung zu Rozanolixizumab in der Indikation generalisierte Myasthenia gravis fortzusetzen. Unser UCB-Team haben wir leicht verändert. Frau Dr. Julia Nau ist nun die Ansprechpartnerin für das Nutzendossier. Frau Dr. Jutta Biskup ist nach wie vor für Fragen zur Medizin zuständig, Herr Dr. Marcus Brunnert für die Statistik, und ich, Dr. Carola Dehmlow, Leiterin des Bereichs HTA bei UCB, bin auch weiterhin dabei.

Rozanolixizumab wurde im Januar 2024 in der EU für die Anwendung als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zugelassen, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR, Acetylcholin-Rezeptor, oder Anti-MuSK, also Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase, sind. Rozanolixizumab ist somit der erste Wirkstoff, der nicht nur für die AChR-Antikörper-positiven, sondern auch für die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten zugelassen ist. Dem folgend, haben wir in unserem Nutzendossier für beide Populationen Daten dargestellt.

Bei Rozanolixizumab handelt es sich ferner um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, also um ein Orphan Drug. Auch für diesen Wirkstoff wurde ein Härtefallprogramm vom PEI genehmigt. Die seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung gMG hatten wir schon in der soeben stattgefundenen Anhörung zu Zilucoplan umfassend dargestellt, sodass wir sicherlich auf eine neuerliche Darstellung hier jetzt verzichten können.

Der neonatale Fc-Rezeptor-Inhibitor Rozanolixizumab unterscheidet sich jedoch im Wirkmechanismus von Zilucoplan, sodass ein kurzer Blick auf die Pathophysiologie der gMG sinnvoll ist. Pathologisch liegt der gMG an Störung der Signalübertragung an den Synapsen

zwischen Neuron und Muskel zugrunde, die unter anderem durch Autoantikörper verursacht wird. Autoantikörper, die gegen MuSK oder AChR gerichtet sind, reduzieren die synaptische Reizweiterleitung an der motorischen Endplatte. Als vollständig humanisierter, monoklonaler Antikörper verhindert Rozanolixizumab das Antikörperrecycling im Körper und senkt somit die Autoantikörperlast. Rozanolixizumab wird als zyklische Therapie mit wöchentlicher subkutaner Injektion über sechs Wochen verabreicht. Die Initiierung eines Folgezyklus erfolgt patientenindividuell.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Rozanolixizumab hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Zulassungsstudie MG0003. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv oder MuSK-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gegenüber Placebo für verschiedene patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden.

Durch die Behandlung kam es zu einer deutlichen Verbesserung im MG-ADL-Score, was für die Betroffenen zum Beispiel bedeuten kann, dass Atmen, Sprechen und Schlucken wieder deutlich verbessert werden. Die Verringerung belastender Symptome impliziert eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hinsichtlich der häufig mit gMG assoziierten Symptome wie physische Erschöpfung, Muskelschwäche und Ermüdbarkeit. Auch die Lebensqualität, die mit dem MG-QoL15r bestimmt wurde, verbesserte sich unter der Behandlung mit Rozanolixizumab signifikant, was zum Beispiel mit einer Verbesserung der beruflich benötigten Fähigkeiten oder der sozialen Teilhabe einhergehen kann. Rozanolixizumab erreichte ein Ansprechen bereits ab Tag 8 nach der ersten Infusionsgabe, was eine schnelle Reduzierung der Krankheitslast und Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Verringerung des Risikos von Exazerbationen bedeuten kann.

Insgesamt hat sich neben den vorteilhaften Effekten in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch die gute Verträglichkeit bestätigt. Diese Behandlungsvorteile greifen sowohl für die AChR- als auch die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten. Anhand der Daten leiten wir für beide Populationen gegenüber Placebo einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die vom G-BA in der Nutzenbewertung angemerkten Unsicherheiten in der Bewertung des Verzerrungspotenzials haben wir in der vorgelegten Stellungnahme durch umfangreiche Sensitivitätsanalysen adressiert.

Zusammenfassend können wir mit Rozanolixizumab eine wirksame und verträgliche Therapiealternative zur Verfügung stellen. Für AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten steht somit eine neuartige Therapieoption bereit. Vor allem für MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten sind die erzielten Vorteile als besonders bedeutsam einzuordnen. Bisher besteht hier keine zugelassene Behandlungsoption.

Wir freuen uns nun auf die spannende Diskussion und erwarten gerne Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dehmlow. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker. Vielleicht können Sie uns da ein bisschen mitnehmen. Inwiefern unterscheiden sich Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper aufweisen, von jenen mit Anti-MuSK-Antikörpern? Ich glaube, es wäre zur Einführung ganz wichtig, dass man das ein bisschen auseinanderfieselt.

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Herr Professor Sieb.

(Herr Prof. Dr. Meisel [Charité]: Ja, genau; Jörn, fang du bitte an!)

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Stralsund): Die Myasthenie ist heutzutage ein Oberbegriff für immunologisch bedingte Erkrankungen der neuromuskulären Signalübertragung, wobei eben die Störungen an der Postsynapse bestehen.

Klinisch unterscheidet sich die anti-MuSK-positive Myasthenie ganz maßgeblich von der anti-Acetylcholin-Rezeptor-positiven Myasthenie. Überwiegend sind Frauen im mittleren Erwachsenenalter betroffen. Überwiegend besteht ein oropharyngealer Schwerpunkt der Erkrankung, das heißt ein erschwertes Kauen, Sprechen und Schlucken mit einem besonders hohen Risiko der myasthenen-Krise. Immunologisch ist, soweit man eben 2024 weiß, bei der Erkrankung, bei der anti-MuSK-positiven Myasthenie, der Thymus eben nicht involviert. Das heißt, die Thymektomie wird als therapeutische Option nicht empfohlen. Die Erkrankung ist eben häufig schwerwiegend mit einem hohen Risiko von myasthenen Krisen.

Immunologisch ist auch wichtig, dass keine Komplementaktivierung stattfindet. Die zugrunde liegenden Antikörper sind vom IG4-Typ. Das heißt, es gibt keine Komplementaktivierung, und damit sind auch die für die Myasthenie-Behandlung zugelassenen Komplement-Inhibitoren bei der Anti-MuSK-positiven Myasthenie, also einer relativ wichtigen Untergruppe der Myasthenia gravis, nicht wirksam.

(Herr Prof. Dr. Meisel [Charité]: Darf ich kurz ergänzen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Meisel bitte, ja.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): In Bezug auf die klinischen Punkte stimme ich Herrn Sieb natürlich komplett zu. Ich habe noch Kommentare zur Häufigkeit. Die MuSK ist deutlich seltener als die Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positive Myasthenie. Wir schätzen in Deutschland ungefähr 72, 73 Prozent für die Acetylcholinrezeptor-positive Myasthenie und für MuSK 3 Prozent am gesamten Patientengut, und das hat natürlich auch Bedeutung für die Therapie, für die zugelassenen Therapien, wobei die Alttherapien im Wesentlichen vollkommen ungetestet sind.

Für MuSK haben wir eigentlich gar keine Erfahrung im Sinne von Studien, sondern im Prinzip nur aus der Praxis heraus. Ich klammere hier mal Rituximab aus, weil das noch einmal ein Extrathema ist, aber konkret für die Standardtherapien im Grunde genommen eingesetzt wird, die Wirksamkeit aber nicht sonderlich hoch ist. Das ist deshalb bedeutsam, weil wir jetzt hier die Möglichkeit hätten, für die schweren Verläufe dieser Erkrankung, die relativ häufig sind, eine zugelassene Therapie zu haben, die vor allen Dingen – wesentlicher Punkt – sehr schnell wirksam ist. Das ist etwas, das für die Patienten sehr wichtig ist, denn diese Verläufe drohen relativ schnell schwerst zu exazerbieren bis hin zur myasthenen Krise, die wir damit besser abwenden könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Dann habe ich noch eine kurze Frage an den pU: Gibt es einen Grund, warum Sie nur einen einzigen Behandlungszyklus und nicht noch weitere in der RCT-Phase untersucht haben? Das ist eine Frage, die wir uns hier sehr intensiv gestellt haben. Wer von UCB kann etwas dazu sagen?

Frau Dr. Nau (UCB): Das kann ich gerne machen

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

Frau Dr. Nau (UCB): Die Entscheidung zum Studiendesign lag in der Hand der globalen Organisation, sodass wir als deutsche Affiliates nicht so viel Einfluss darauf hatten. Man kann aber sagen, dass weitere Daten zur Langzeitverträglichkeit und zur Wirksamkeit aus Open-Label-Studien vorliegen. Da sieht man, dass die Verbesserung des MG-ADL in wiederholten Behandlungszyklen konsistent war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen, bitte! – Ich sehe Herrn Professor Meisel. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich habe keine Frage. Ich möchte nur diesen Punkt aufgreifen, der für die Klarstellung meines Erachtens relativ wichtig ist, weil diese Frage auf einen sehr wichtigen Bereich abzielt, der für die Myasthenie-Behandlung grundsätzlich wichtig ist.

Diese neuen Medikamente, die heute verhandelt werden, also die FCN-Inhibitoren in Form von Rozanolixizumab wie auch die Komplementinhibitoren mit Zilucoplan und den anderen Vertretern, also Ravulizumab und Eculizumab, sind Medikamente, die im Prinzip eine regelhafte Wiederholungstherapie brauchen, um ihren Wirkmechanismus im Sinne des Schutzes an der Endplatte zu erzeugen, also da, wo die Krankheit im Prinzip die Symptome bewirkt. Das heißt aber auch, dass die Zulassung sehr gut widerspiegelt, was wir eigentlich in der Praxis tun, als Add-on-Therapie zu den Standardtherapien, die die Ursache der Erkrankung behandeln.

Jetzt zu der Frage nach einem Zyklus: Wir wissen aus den vorliegenden Daten, dass diese Medikamente, also ganz konkret FCN-Inhibitoren, hierbei wiederholt gegeben werden müssen. Aus all den Daten, die wir verfügbar haben, wird auch dieses Wirkungsprinzip wiederholt funktionieren, genauso wie dies für die anderen Antikörper-reduzierenden Therapien, die wir in der Praxis früher mit Immunabsorption und Plasmaphorese bei der myasthenen Krise oder schweren Exazerbation eingesetzt haben, bei der Myasthenie auch immer wieder funktioniert. Die wenigsten Patienten haben im Langzeitverlauf eine Art Escape da heraus; das sind dann diejenigen, bei denen die Muskeln irreversibel durch Atrophie geschädigt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Bilek. – Bitte, Herr Bilek.

Herr Bilek: Ich habe eine Frage an den pU. Sie sind der Aufforderung zur separaten Aufbereitung der beiden verschiedenen Populationen gefolgt. Können Sie uns noch näher erläutern, warum die AChR-positive Population nicht auch separat ausgewertet worden ist, sondern in einer Gesamtpopulation unter Einbezug von AChR-positiv und MuSK-positiv dargestellt worden ist?

(Frau Dr. Nau (UCB): Das kann ich gerne übernehmen!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Dr. Nau.

Frau Dr. Nau (UCB): Wir haben uns hier am IWQiG-Methodenpapier orientiert, das besagt, dass dann, wenn weniger als 20 Prozent der Patientinnen und Patienten ein Merkmal nicht erfüllen – das wären dann in unserem Fall die MuSK-positiven Patientinnen und Patienten –, für die Auswertung des Dossiers eben die Gesamtstudienpopulation verwendet werden kann. Das haben wir in unserem Dossier auch so gemacht und für das Anwendungsgebiet B die MuSK-positiven Patientinnen und Patienten gesondert dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Bilek?

Herr Bilek: Ja. Ich gehe jetzt ein bisschen weiter zu dem Modell der logistischen Regression, das Sie eingereicht haben. Da haben Sie im Ursprungsdossier gesagt, dass Sie die Baseline-Variable nicht mehr einbezogen haben. Sie haben dann im Stellungnahmeverfahren eine Sensitivitätsanalyse eingereicht, in der Sie diese Variable berücksichtigt haben. Können Sie sich erklären, warum das in den einzelnen Domänen des MG Symptoms PRO oder MG-ADL in der ersten Auswertung nicht geklappt hat bzw. das Modell nicht konvergiert ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet das? Wieder Sie, Frau Nau?

Frau Dr. Nau (UCB): Herr Brunnert macht das.

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

Herr Dr. Brunnert (UCB): Ich kann die Frage gern übernehmen. – Ja, das war die Fallzahl. Wir hatten in dem Modell mehrere Faktoren übernommen, und je mehr Faktoren man in der logistischen Regression berücksichtigt, umso schwerer wird es, die Effektmaße zu schätzen. Das heißt, die zugrunde liegenden Algorithmen in der Software, in der man die logistische Regression durchführt, konvergieren da nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek?

Herr Bilek: Eine darauf aufbauende Frage habe ich noch: Wissen Sie, welche logistische Regression Sie da gerechnet haben, also eine stratifizierte logistische Regression oder eine bedingt logistische Regression? Diese Angabe wäre noch ganz hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brunnert.

Herr Dr. Brunnert (UCB): Wir haben da eine stratifizierte logistische Regression gerechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek?

Herr Bilek: Danke schön, das war hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich eine Wortmeldung von Frau Duszka vom GKV-SV.

Frau Duszka: Tatsächlich hatten wir dieselbe Frage wie Herr Bilek; sie wurde schon beantwortet. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte weitere Fragen! – Niemand mehr. Dann ging das ja flott. – Nein, ich sehe niemanden mehr. – Doch, Herr Bilek noch einmal.

Herr Bilek: Dann habe ich noch eine Frage zu der MuSK-Population. Sie haben dann dankenswerterweise die Sensitivitätsanalysen zu der MuSK-Population eingereicht. Könnten Sie uns noch einmal erklären, warum die historische Antikörperpopulation gegenüber derjenigen nach Randomisierung die validere ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Macht das wieder Herr Brunnert?

Herr Dr. Brunnert (UCB): Diese Frage kann ich gerne noch übernehmen. – Ja, es war so, dass von Anfang an die IWRS-Randomisierung für die MuSK-Population nicht verfolgt wurde, da dies schon in der Originalauswertung gemäß CSR nicht berücksichtigt wurde.

Außerdem gehen wir davon aus, dass der historische Antikörperstatus auch im Rahmen des Versorgungskontextes valider ist. Gemäß unserer Fachinformation für Rozanolixizumab wird ja kein zusätzlicher Antikörpertest vor der ersten Behandlung mit Rozanolixizumab gefordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek, Frage beantwortet?

Herr Bilek: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich noch mal in die Runde: Weitere Fragen? – Nein, das ist nicht der Fall. – Dann wären Sie wieder dran, Frau Dr. Dehmlow. Wenn Sie möchten, haben Sie das Wort.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Wir bedanken uns für die kurze, angeregte Diskussion rund um die Einordnung in die Therapielandschaft und verschiedene statistische Fragestellungen.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Wir haben für Rozanolixizumab im Rahmen der Nutzenbewertung Daten vorgelegt und sie im Stellungnahmeprozess durch weitere Sensitivitätsanalysen noch untermauert. All diese Daten zeigen die vorteilhaften Effekte von Rozanolixizumab in Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität und dessen gute Verträglichkeit. Für die AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten steht damit eine neue Therapieoption zur Verfügung. Als besonders bedeutsam sind die Daten für die MuSK-Antikörper-positiven Patienten einzuordnen, für die nun die bisher einzige zugelassene Therapieoption zur Verfügung steht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank noch mal an Sie und Ihr Team, auch an unsere beiden Kliniker. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben. – Danke schön und auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 10:54