

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

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

Gültig bis: unbefristet

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 Gemeinsame Bundesausschuss (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 AM-NutzenV 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.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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 vs. 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 vs. 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 vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	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; vs. = versus.</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.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Mortalität

Endpunkt	Rozanolixumab 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 vs. 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	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 vs. 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)^j			
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

Nebenwirkungen^k

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Rozanolixizumab n = 5	Placebo n= 7	Rozanolixizumab vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] ^a p-Wert ^l
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.
j. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.
k. Die Auswertung erfolgte bis zum Beobachtungsende (Tag 99, Visite 14).
l. 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; vs. = versus.

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-Tabax: 15. Juli 2024)

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.

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

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 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.