

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)

UCB Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene	13
Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene	18
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene	19
Tabelle 1-10: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene	23
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-16: Empfohlene wöchentliche Gesamtdosis von Rozanolixizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten.....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
d. h.	Das heißt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EQ-5D-5L VAS	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment Crystallisable)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
ID	Identifikationsnummer
Ig	Immunoglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MG-QoL15r	Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item – Revised
min	Minute
ml	Milliliter
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
MW	Mittelwert
PRO	Patienten-berichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PRO MG Symptome	Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma GmbH
Anschrift:	Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1 40789 Monheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma S.A.
Anschrift:	Allée de la Recherche 60 B-1070 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rozanolixizumab
Handelsname:	RYSTIGGO®
ATC-Code:	L04AG16
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42981
Pharmazentralnummer (PZN)	18227247: Rozanolixizumab 140 mg/ml Injektionslösung, 2 ml
ICD-10-GM-Code	G70.0
Alpha-ID	I118117 Autoimmune Myasthenia gravis I18562 Myasthenia gravis

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Rystiggo [®] wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholinrezeptor) sind.	05.01.2024	A
Rystiggo [®] wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.	05.01.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Nicht zutreffend.
B	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Rozanolixizumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Rozanolixizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der spezifisch an neonatale Fc-Rezeptoren (FcRn) bindet und so deren Interaktion mit Immunglobulin (Ig)G hemmt. Durch die spezifische Bindung von Rozanolixizumab an FcRn wird das IgG-Recycling verhindert und ungebundenes IgG stattdessen über den natürlichen lysosomalen Abbauweg abgebaut. Rozanolixizumab bewirkt somit eine Verringerung des Gesamt-IgG-Spiegels und damit auch eine Verringerung generalisierter Myasthenia gravis (gMG)-typischer, pathologischer Acetylcholin-Rezeptor (AChR)- und/oder Muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Autoantikörper vom Typ IgG an der motorischen Endplatte.

Der medizinische Nutzen von Rozanolixizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde 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. Aufgrund des Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung bereits als belegt. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Behandlung mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Anwendungsgebiet A) oder Anti-MuSK (Anwendungsgebiet B) sind, daher auf Grundlage der Zulassungsstudie MG0003.

Anwendungsgebiet A

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene sind für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 dargestellt. Zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die Bewertung des Zusatznutzens und der Aussagesicherheit wurde gemäß der Beschreibung im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgenommen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie MG0003 können Aussagen zum Zusatznutzen von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo mit der Aussagesicherheit eines Hinweises abgeleitet werden.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
Mortalität			
Todesfälle wurden im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Es traten keine UE, die zum Tod führten, auf.			
Morbidität			
MG-ADL			
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	30 (45,5)	RR: 3,27 [1,74; 6,16]; < 0,001 1/RR: 0,31 [0,16; 0,57]
Placebo	67	10 (14,9)	
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	13 (19,7)	RR: 6,75 [1,58; 28,78]; 0,010 1/RR: 0,15 [0,03; 0,63]
Placebo	67	2 (3,0)	
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	36 (54,5)	HR: 3,28 [1,79; 6,00]; < 0,001 1/HR: 0,30 [0,17; 0,56]
Placebo	67	15 (22,4)	
Ergänzende Auswertungen			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66		<u>Änderung des MG-ADL zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -2,52 [-3,58; -1,46]; < 0,001 Hedges' g: -0,65 [-1,00; -0,29]
Placebo	67		<u>Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL^b</u> LS-MW-Differenz: 0,19 [0,11; 0,26]; < 0,001 Hedges' g: 0,66 [0,31; 1,01]
PRO MG Symptome			
PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	34 (51,5)	RR: 1,87 [1,20; 2,91]; 0,006 1/RR: 0,53 [0,34; 0,83]
Placebo	67	19 (28,4)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	31 (47,0)	RR: 1,21 [0,82; 1,80]; 0,344 1/RR: 0,83 [0,56; 1,22]
Placebo	67	26 (38,8)	
PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	34 (51,5)	RR: 2,18 [1,33; 3,55]; 0,002 1/RR: 0,46 [0,28; 0,75]
Placebo	67	16 (23,9)	
PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	25 (37,9)	RR: 1,56 [0,93; 2,63]; 0,091 1/RR: 0,64 [0,38; 1,08]
Placebo	67	17 (25,4)	
PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	20 (30,3)	RR: 1,85 [0,96; 3,54]; 0,066 1/RR: 0,54 [0,28; 1,04]
Placebo	67	11 (16,4)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	37 (56,1)	HR: 1,46 [0,88; 2,42]; 0,139 1/HR: 0,68 [0,41; 1,14]
Placebo	67	28 (41,8)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	38 (57,6)	HR: 1,15 [0,72; 1,84]; 0,568 1/HR: 0,87 [0,54; 1,39]
Placebo	67	33 (49,3)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	40 (60,6)	HR: 1,97 [1,17; 3,32]; 0,011 1/HR: 0,51 [0,30; 0,85]
Placebo	67	23 (34,3)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	34 (51,5)	HR: 1,08 [0,65; 1,78]; 0,773 1/HR: 0,93 [0,56; 1,54]
Placebo	67	29 (43,3)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	33 (50,0)	HR: 1,81 [1,06; 3,10]; 0,030

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
Placebo	67	23 (34,3)	1/HR: 0,55 [0,32; 0,94]
<i>Ergänzende Auswertungen</i>			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66		<p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -12,09 [-18,78; -5,40]; < 0,001 Hedges' g: -0,50 [-0,85; -0,15]</p> <p><u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,11 [0,03; 0,19]; 0,010 Hedges' g: 0,35 [0,01; 0,69]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -8,34 [-15,16; -1,52]; 0,018 Hedges' g: -0,34 [-0,69; 0,01]</p> <p><u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,08 [0,01; 0,16]; 0,026 Hedges' g: 0,30 [-0,04; 0,64]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -11,59 [-16,99; -6,19]; < 0,001 Hedges' g: -0,59 [-0,95; -0,24]</p> <p><u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,18 [0,09; 0,28]; < 0,001 Hedges' g: 0,54 [0,18; 0,90]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -10,30 [-16,48; -4,12]; 0,001 Hedges' g: -0,44 [-0,79; -0,09]</p> <p><u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,10 [0,00; 0,21]; 0,060</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -7,70 [-12,89; -2,51]; 0,004 Hedges' g: -0,40 [-0,75; -0,05]</p>
Placebo	67		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
			<u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome , Okuläre Symptome^c</u> LS-MW-Differenz: 0,09 [0,01; 0,18]; 0,026 Hedges' g: 0,32 [-0,03; 0,68]
EQ-5D-5L VAS			
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	26 (39,4)	RR: 1,40 [0,86; 2,27]; 0,179 1/RR: 0,71 [0,44; 1,16]
Placebo	67	19 (28,4)	
Ergänzende Auswertungen			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	65		<u>Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: 6,81 [1,11; 12,52]; 0,020 Hedges' g: 0,28 [-0,07; 0,62]
Placebo	66		
Notfalltherapie			
Notfalltherapie			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	1 (1,5)	RR: 0,34 [0,04; 3,17]; 0,343 1/RR: 2,94 [0,32; 25,00]
Placebo	67	3 (4,5)	
Zeit bis zur ersten Notfalltherapie			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	1 (1,5)	HR: 0,31 [0,03; 3,00]; 0,313 1/HR: 3,23 [0,33; 33,33]
Placebo	67	3 (4,5)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r			
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66	38 (57,6)	RR: 2,62 [1,48; 4,65]; < 0,001 1/RR: 0,38 [0,22; 0,68]
Placebo	67	23 (34,3)	
Ergänzende Auswertung			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	66		<u>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -2,28 [-4,07; -0,48]; 0,014 Hedges' g: -0,30 [-0,65; 0,04]
Placebo	67		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
Verträglichkeit: UE			
Übersicht der UE			
UE (Gesamt)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	64	52 (81,3)	RR: 1,15 [0,94; 1,41]; 0,164 1/RR: 0,87 [0,71; 1,06]
Placebo	67	45 (67,2)	
Schwere UE			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	64	3 (4,7)	RR: 1,05 [0,22; 5,00]; 0,954 1/RR: 0,95 [0,20; 4,55]
Placebo	67	3 (4,5)	
SUE			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	64	5 (7,8)	RR: 0,87 [0,28; 2,72]; 0,814 1/RR: 1,15 [0,37; 3,57]
Placebo	67	6 (9,0)	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	64	2 (3,1)	RR: 1,05 [0,15; 7,21]; 0,963 1/RR: 0,95 [0,14; 6,67]
Placebo	67	2 (3,0)	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT^c			
PT Fieber			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	64	8 (12,5)	RR: 8,37 [1,08; 65,08]; 0,042 1/RR: 0,12 [0,02; 0,93]
Placebo	67	1 (1,5)	
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	64	37 (57,8)	RR: 1,82 [1,20; 2,75]; 0,005 1/RR: 0,55 [0,36; 0,83]
Placebo	67	21 (31,3)	
PT Kopfschmerzen			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	64	29 (45,3)	RR: 2,34 [1,34; 4,08]; 0,003 1/RR: 0,43 [0,25; 0,75]
Placebo	67	13 (19,4)	
p-Werte < 0,05 fett geschrieben			
a: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.			
b: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.			
c: Dargestellt sind häufige UE nach SOC und PT, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo zeigte. Für alle weiteren häufigen UE sowie sämtliche häufige schwere UE und SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Morbidität		
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑↑
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑↑
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑↑
PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r		
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑↑
Verträglichkeit: UE		
PT Fieber	Zusatznutzen nicht belegt	↔
SOC Erkrankung des Nervensystems	Hinweis auf einen geringeren Nutzen	↓
PT Kopfschmerzen	Hinweis auf einen geringeren Nutzen	↓
↔: Zusatznutzen nicht belegt; ↑: geringer Zusatznutzen; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen; ↓: geringerer Nutzen		

Anwendungsgebiet B

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene, sind für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper-positiv sind, in Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10 dargestellt. Zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit heranzogen. Die Bewertung des Zusatznutzens und der Aussagesicherheit wurde gemäß der Beschreibung im Methodenpapier des IQWiG vorgenommen. Auf Basis der Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 können Aussagen zum Zusatznutzen von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts abgeleitet werden.

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
Mortalität			
Todesfälle wurden im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Es traten keine UE, die zum Tod führten, auf.			
Morbidität			
MG-ADL			
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]
Placebo	8	1 (12,5)	
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	RR: 7,50 [0,43; 130,35]; 0,167 1/RR: 0,13 [0,01; 2,33]
Placebo	8	0 (0,0)	
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 33,72 [2,80; 405,95]; 0,006 1/HR: 0,03 [0,00; 0,36]
Placebo	8	1 (12,5)	
Ergänzende Auswertungen			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung des MG-ADL zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -9,69 [-14,02; -5,36]; < 0,001 Hedges' g: -2,43 [-3,93; -0,92]
Placebo	8		<u>Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL^b</u> LS-MW-Differenz: 0,50 [0,22; 0,77]; 0,002 Hedges' g: 1,97 [0,62; 3,32]
PRO MG Symptome			
PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 6,40 [0,97; 42,16]; 0,053 1/RR: 0,16 [0,02; 1,03]
Placebo	8	1 (12,5)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]
Placebo	8	1 (12,5)	
PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 6,40 [0,97; 42,16]; 0,053 1/RR: 0,16 [0,02; 1,03]
Placebo	8	1 (12,5)	
PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 3,20 [0,89; 11,48]; 0,074 1/RR: 0,31 [0,89; 1,12]
Placebo	8	2 (25,0)	
PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 13,50 [0,88; 207,63]; 0,062 1/RR: 0,07 [0,00; 1,14]
Placebo	8	0 (0,0)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 5,80 [1,11; 30,48]; 0,038 1/HR: 0,17 [0,03; 0,90]
Placebo	8	3 (37,5)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 4,23 [1,01; 17,79]; 0,049 1/HR: 0,23 [0,06; 0,99]
Placebo	8	4 (50,0)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 4,46 [0,80; 24,83]; 0,088 1/HR: 0,22 [0,04; 1,25]
Placebo	8	2 (25,0)	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 1,34 [0,35; 5,12]; 0,664 1/HR: 0,75 [0,20; 2,86]
Placebo	8	6 (75,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 3,41 [0,72; 16,09]; 0,121
Placebo	8	3 (37,5)	1/HR: 0,29 [0,06; 1,39]
Ergänzende Auswertungen			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -52,92 [-77,56; -28,28]; < 0,001 Hedges' g: -2,41 [-3,91; -0,91] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,49 [0,16; 0,81]; 0,006 Hedges' g: 1,65 [0,37; 2,94]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -29,16 [-56,31; -2,01]; 0,050 <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,28 [-0,03; 0,59]; 0,076</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -32,75 [-57,43; -8,07]; 0,019 Hedges' g: -1,39 [-2,67; -0,12] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,42 [0,08; 0,77]; 0,020 Hedges' g: 1,32 [0,10; 2,55]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -39,67 [-62,27; -17,08]; 0,003 Hedges' g: -1,92 [-3,30; -0,54] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,33 [-0,09; 0,74]; 0,108</p>
Placebo	8		<p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -52,92 [-77,56; -28,28]; < 0,001 Hedges' g: -2,41 [-3,91; -0,91] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,49 [0,16; 0,81]; 0,006 Hedges' g: 1,65 [0,37; 2,94]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -29,16 [-56,31; -2,01]; 0,050 <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,28 [-0,03; 0,59]; 0,076</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -32,75 [-57,43; -8,07]; 0,019 Hedges' g: -1,39 [-2,67; -0,12] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,42 [0,08; 0,77]; 0,020 Hedges' g: 1,32 [0,10; 2,55]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -39,67 [-62,27; -17,08]; 0,003 Hedges' g: -1,92 [-3,30; -0,54] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,33 [-0,09; 0,74]; 0,108</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
			<u>Änderung des PRO MG Symptome, Okuläre Symptome^b zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -40,48 [-56,45; -24,51]; < 0,001 Hedges' g: -2,69 [-4,26; -1,12] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome, Okuläre Symptome^c</u> LS-MW-Differenz: 0,38 [0,10; 0,66]; 0,013 Hedges' g: 1,44 [0,20; 2,69]
EQ-5D-5L VAS			
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 10,50 [0,65; 168,80]; 0,097 1/RR: 0,10 [0,01; 1,54]
Placebo	8	1 (12,5)	
Ergänzende Auswertungen			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: 31,20 [7,89; 54,51]; 0,020 Hedges' g: 1,34 [0,11; 2,57]
Placebo	8		
Notfalltherapie			
Notfalltherapie			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	RR: 1,50 [0,03; 65,82]; 0,844 1/RR: 0,67 [0,02; 33,33]
Placebo	8	0 (0,0)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r			
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]
Placebo	8	2 (25,0)	
Ergänzende Auswertung			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -12,51 [-19,09; -5,92]; 0,002 Hedges' g: -1,96 [-3,34; -0,57]
Placebo	8		
Verträglichkeit: UE^c			
UE (Gesamt)			
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 2,13 [0,79; 5,78]; 0,136

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]
Placebo	8	3 (37,5)	1/RR: 0,47 [0,17; 1,27]

p-Werte < 0,05 fett geschrieben
a: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.
b: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.
c: Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Rozanolixizumab gegenüber Placebo wurden Auswertungen zur Übersicht der UE und zur Detaildarstellung der UE nach SOC und PT betrachtet. Schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten nicht auf. Für sämtliche häufige UE nach SOC und PT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo. Schwere UE und SUE mit je ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm traten nicht auf.

Tabelle 1-10: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Morbidität		
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑↑
PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	↑
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r		
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
↑: geringer Zusatznutzen; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen		

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Ja
B	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Rozanolixizumab bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG (Anwendungsgebiet A)

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gegenüber Placebo als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für verschiedene patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden.

Die Behandlung mit Rozanolixizumab ermöglicht eine starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Behandlungsvorteile von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt „Myasthenia gravis Activities of Daily Living“ („MG-ADL“) zeigten sich konsistent über alle Auswertungen hinweg statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo. Wie die Auswertungen der Verbesserung im MG-ADL Score um ≥ 4 Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Rozanolixizumab eine umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht. Insbesondere der schnelle Wirkeintritt von Rozanolixizumab konnte anhand der Zeit bis zur Verbesserung des MG-ADL gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG sind die Ergebnisse als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Die positiven Effekte von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verringerung belastender Symptome wurden auch durch die Ergebnisse des Endpunkts „Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome“ („PRO MG Symptome“) bestätigt. Die in einzelnen Skalen des PRO MG Symptome gezeigten Vorteile von Rozanolixizumab gegenüber Placebo implizieren eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hinsichtlich der häufig mit gMG assoziierten Symptome wie physische Erschöpfung, Muskelschwäche und Ermüdbarkeit.

In den Auswertungen zum Endpunkt „Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised“ („MG-QoL15r“) zeigten sich die positiven Effekte der Behandlung mit Rozanolixizumab gegenüber Placebo in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und -schwere ist ein möglichst schneller Wirkeintritt von Bedeutung, um beginnenden Exazerbationen und den damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität so früh wie möglich vorbeugen zu können.

Rozanolixizumab zeigte ein gutes Verträglichkeitsprofil. Die unter der Behandlung mit Rozanolixizumab beobachteten und in Tabelle 1-7 dargestellten unerwünschten Ereignisse (UE) Fieber, Kopfschmerzen und Erkrankungen des Nervensystems waren zuungunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo, waren jedoch überwiegend mild oder moderat. Zudem zeigten sich für diese UE hinsichtlich therapiebedingter UE keine Unterschiede zwischen Rozanolixizumab und Placebo. In der Gesamtbetrachtung wird, die durch Rozanolixizumab gegenüber Placebo bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapiebedingten Nutzens durch die beobachteten UE nicht in Frage gestellt.

Mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie steht eine zielgerichtete Therapieoption zur Behandlung von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die AChR-Antikörper-positiv sind, zur Verfügung. Rozanolixizumab wirkt zielgerichtet und schnell, sodass eine zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Rozanolixizumab wird eine gegenüber Placebo relevante und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität, was mit dem Erhalt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten einhergeht, erzielt. Insgesamt entspricht das Ausmaß der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abschwächung der schwerwiegenden Symptome und der großen Verbesserung in der Krankheitsaktivität sowie des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, einem **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Rozanolixizumab gegenüber Placebo.

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Rozanolixizumab bei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG (Anwendungsgebiet B)

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gegenüber Placebo als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für verschiedene patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden.

Die Behandlung mit Rozanolixizumab ermöglichte eine starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Behandlungsvorteile von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden. Es besteht für die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG bisher keine zugelassene Therapieoption, daher ist die Behandlung von MuSK-Antikörper-positiver gMG besonders herausfordernd. Demzufolge sind die erzielten Vorteile durch die Behandlung mit Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Für den Endpunkt „MG-ADL“ zeigten sich konsistent über alle Auswertungen hinweg positive Effekte der Behandlung mit Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo. Wie die Auswertungen der Verbesserung im MG-ADL Score um ≥ 4 Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Rozanolixizumab eine umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht. Insbesondere der schnelle Wirkeintritt von Rozanolixizumab konnte anhand der Zeit bis zur Verbesserung des MG-ADL gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG sind die Ergebnisse von klinischer Bedeutung.

Die positiven Effekte von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verringerung belastender Symptome wurden auch durch die Ergebnisse des Endpunkts „PRO MG Symptome“ bestätigt. Die in einzelnen Skalen des PRO MG Symptome gezeigten Vorteile von Rozanolixizumab gegenüber Placebo implizieren eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hinsichtlich der häufig mit gMG assoziierten Symptome wie physische Erschöpfung, Muskelschwäche und Ermüdbarkeit.

In den Auswertungen zum Endpunkt „MG-QoL15r“ zeigten sich die positiven Effekte der Behandlung mit Rozanolixizumab gegenüber Placebo in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Insbesondere bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und -schwere ist ein möglichst schneller Wirkeintritt von Bedeutung, um beginnenden Exazerbationen und den damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität so früh wie möglich vorbeugen zu können.

Bei den Auswertungen zur Verträglichkeit zeigte sich ein gutes Verträglichkeitsprofil.

Mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie steht erstmals eine explizit für die MuSK-Antikörper-positive gMG zugelassene Therapieoption, die als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt ist, zur Verfügung. Rozanolixizumab wirkt zielgerichtet und schnell, sodass eine zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Rozanolixizumab wird eine gegenüber Placebo relevante und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität, was mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten einhergeht, erzielt. Insgesamt entspricht das Ausmaß der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abschwächung der schwerwiegenden Symptome und der deutlichen Verbesserung in der Krankheitsaktivität sowie des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Rozanolixizumab gegenüber Placebo.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (**Anwendungsgebiet A**) oder Anti-MuSK (**Anwendungsgebiet B**) sind.

Die gMG ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, deren Leitsymptom eine stark ausgeprägte Schwäche der quergestreiften Muskulatur ist. Die muskuläre Ermüdung (Myasthenie) nimmt meist im Tagesverlauf und/oder unter Belastung zu. Bei betroffenen Patientinnen und Patienten führt die muskuläre Schwäche zu Störungen beim Sehen, Sprechen, Kauen, Schlucken und des Bewegungsapparates. Die Symptome treten unvorhersehbar auf und schwanken in Art und Intensität. Durch die hohe Krankheitsaktivität und -schwere werden alltägliche Aktivitäten für Patientinnen und Patienten zu einer enormen Herausforderung und schränken die Lebensqualität maßgeblich ein. Im Krankheitsverlauf der gMG können sich zudem myasthene Krisen entwickeln, die durch eine zunehmende Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Behandlung erfordern. Myasthene Krisen haben, trotz intensivmedizinischer Bemühungen, eine hohe Mortalität (ca. 12 %) zur Folge. Die Zielpopulation umfasst Anti-AChR-Antikörper-positiv (**Anwendungsgebiet A**) und Anti-MuSK-Antikörper-positiv (**Anwendungsgebiet B**) Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsaktivität und -schwere als (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) klassifiziert wird.

Für die Patientinnen und Patienten in den vorliegenden Anwendungsgebiete A und B soll gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vom Februar 2023 eine intensivierete Therapie eingesetzt werden, d. h. eine Therapie zur Behandlung der hohen Krankheitsaktivität/-schwere inklusive therapierefraktärer gMG.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Therapieziel bei gMG ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Rozanolixizumab wirkt durch eine Hemmung des FcRn-vermittelten Recyclings von IgG. Der systemische Effekt ist eine Verringerung der Konzentration von IgG und damit auch von AChR- und/oder MuSK-Autoantikörper, wodurch der Hinderung der neuromuskulären Übertragung entgegengewirkt wird. Dabei werden keine anderen Elemente des Immunsystems, wie beispielsweise das Komplementsystem, IgM Konzentration oder die absolute Lymphozytenzahl, verändert.

Therapeutischer Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG (Anwendungsgebiet A)

Für AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten besteht ein hoher Bedarf an neuen, schnell wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Immuntherapeutika, die die Patientinnen und Patienten weniger stark durch Nebenwirkungen belasten, als die bisher verfügbaren Therapieoptionen und die zudem eine stärkere Unabhängigkeit der Patientinnen und Patienten von Arzt- oder Klinikbesuchen ermöglichen.

Die verfügbaren Therapieoptionen der Glukokortikoide und Immunsuppressiva können eine AChR-Antikörper-positive gMG in vielen Fällen nicht ausreichend kontrollieren und haben darüber hinaus teils starke Nebenwirkungen. Daher ist häufig eine intensivierete Therapie notwendig. Für die intensivierete Therapie von AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten werden, gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie, als erste Wahl Komplementinhibitoren (z. B. Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan) und FcRn-Modulatoren (z. B. Efgartigimod alfa) für die Behandlung der gMG empfohlen. Die bisherigen empfohlenen intensivierten Therapien für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere werden überwiegend als intravenöse Infusion verabreicht, was mit diversen Nachteilen und Einschränkungen für die Patientinnen und Patienten verbunden ist. Bei der Gabe von Infusionen besteht grundsätzlich immer die Gefahr von Infusionsreaktionen. Zudem sind Patientinnen und Patienten dadurch an örtliche Infusionszentren gebunden. Ferner geht die Erforderlichkeit der Inanspruchnahme von regelmäßigen Therapieterminen in Infusionszentren insgesamt mit einer psychischen, physischen und hohen zeitlichen Belastung für die Patientinnen und Patienten, aber auch deren Pflegeverantwortlichen, einher. Die regelmäßigen Termine verursachen erhebliche Einschränkungen im Alltag, im Berufsleben sowie bei Reisen, und resultieren somit in einer deutlichen Verminderung der Lebensqualität.

Therapeutischer Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG (Anwendungsgebiet B)

Für MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen und zugelassenen Therapieoptionen, da bisher keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Stattdessen werden diese Patientinnen und Patienten derzeit ausschließlich mit Off-Label-Therapien behandelt.

Die verfügbaren Therapieoptionen der Glukokortikoide und Immunsuppressiva sind nur eingeschränkt wirksam, da diese Therapien für die milde/moderate gMG geeignet sind, und die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptome der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich nicht ausreichend kontrollieren können. Daher ist bei der MuSK-Antikörper-positiven gMG häufig eine intensivierete Therapie notwendig, für die bisher allerdings keine zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind. Für die intensivierete Therapie von MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten werden gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie im Off-Label-Einsatz als erste Wahl Rituximab und als zweite Wahl FcRn-Modulatoren empfohlen. Für die verfügbaren Off-Label-Therapien gibt es allerdings nur mangelhafte Evidenz. Das Fehlen von zugelassenen, wirksamen Therapieoptionen resultiert daher in einer unzureichenden Krankheitskontrolle und eingeschränkten Lebensqualität von MuSK-Antikörper-positiven gMG-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere.

Bedarfsdeckung durch Rozanolixizumab (Anwendungsgebiete A und B)

Rozanolixizumab deckt den therapeutischen Bedarf durch die folgenden Charakteristika:

- Zulassung für ein breites Anwendungsgebiet von sowohl AChR-Antikörper-positiven wie auch MuSK-Antikörper-positiven gMG-Patientinnen und -Patienten
- Erstes zugelassenes, zielgerichtetes Arzneimittel als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für MuSK-Antikörper-positiv gMG-Patientinnen und -Patienten
- Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens
- Anerkennung für den Einsatz im Rahmen eines deutschen Arzneimittel-Härtefallprogramms
- Hemmung des FcRn-vermittelten Recyclings sowohl von AChR- wie auch von MuSK-Autoantikörpern durch den innovativen Wirkmechanismus
- Schnelles und nachhaltiges Ansprechen bereits ab Tag 8 nach der ersten Infusionsgabe und somit schnelle Verbesserung der Krankheitslast und Lebensqualität sowie eine Verringerung des Risikos einer Exazerbation
- Konsistentes Ansprechen über wiederholte Zyklen
- Hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil
- Geringe Belastung für die Patientin bzw. den Patienten und die Pflegenden durch kurze subkutane Anwendung

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	3.261 bis 5.883
B	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	168 bis 302

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Erheblich	3.261 bis 5.883
B	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	Erheblich	168 bis 302

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	117.864,84 € bis 612.897,17 €
B	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	117.864,84 € bis 612.897,17 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahres- therapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Nicht zutreffend.		
B	Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	Nicht zutreffend.		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Rozanolixizumab soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von medizinischen Fachkräften eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahren sind.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Haltbarkeit: 2 Jahre
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für einen Zeitraum von 19 Stunden bei 25 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Vorbereitungsmethode schließt die Risiken einer mikrobiologischen Verunreinigung aus. Wird das Arzneimittel nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach dem Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Ein Behandlungszyklus besteht aus 1 Dosis pro Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Die folgende Tabelle 1-16 zeigt die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis von Rozanolixizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Empfohlene wöchentliche Gesamtdosis von Rozanolixizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten

Körpergewicht	≥ 35 bis < 50 kg	≥ 50 bis < 70 kg	≥ 70 bis < 100 kg	≥ 100 kg
Wöchentliche Dosis (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Wöchentliche Dosis (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml
Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen*	1	2	2	3

*Jede Durchstechflasche enthält ein Übervolumen zum Vorfüllen der Infusionsleitung, siehe „Art der Anwendung“.

Nachfolgende Behandlungszyklen müssen entsprechend der klinischen Beurteilung verabreicht werden. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann von Patient zu Patient variieren. Im klinischen Entwicklungsprogramm hatten die meisten Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4-13 Wochen zwischen den Zyklen. Von Zyklus zu Zyklus hatten etwa 10 % der Patienten ein behandlungsfreies Intervall von weniger als 4 Wochen.

Wenn eine geplante Infusion versäumt wird, kann Rozanolixizumab bis zu 4 Tage nach dem geplanten Zeitpunkt verabreicht werden. Danach soll das ursprüngliche Dosierungsschema wieder aufgenommen werden, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist.

Zur subkutanen Anwendung.

Zur subkutanen Infusion mit einer Pumpe.

Es müssen Infusionspumpen, Spritzen und Infusionssets verwendet werden, die für die subkutane Anwendung von Arzneimitteln geeignet sind (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Es wird empfohlen, Pumpen zu verwenden, bei denen das verabreichte Volumen voreingestellt werden kann, da jede Durchstechflasche Übervolumen für das Vorfüllen der Infusionsleitung enthält.

Es wird empfohlen, Rozanolixizumab subkutan vorzugsweise in den unteren rechten oder linken Teil des Bauches, unterhalb des Bauchnabels, zu verabreichen. Infusionen sollen nicht in Bereiche verabreicht werden, in denen die Haut empfindlich, erythematös oder verhärtet ist.

Während der Anwendung im ersten Behandlungszyklus und der Anwendung der ersten Dosis des zweiten Behandlungszyklus von Rozanolixizumab soll eine angemessene Behandlung für Injektions- und Überempfindlichkeitsreaktionen unmittelbar verfügbar sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Infusionsrate

Rozanolixizumab wird mit einer Infusionspumpe mit einer konstanten Flussrate von bis zu 20 ml/h verabreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für weitere Anweisungen zu den Materialanforderungen für die Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Vor der Anwendung von Rozanolixizumab muss die Gebrauchsanweisung sorgfältig gelesen werden, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Besondere Patientengruppen***Ältere Personen***

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR > 45 ml/min/1,73 m²) liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet, da die Pharmakokinetik von Rozanolixizumab durch eine Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet, da die Pharmakokinetik von Rozanolixizumab durch eine Leberfunktionsstörung wahrscheinlich nicht beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Rozanolixizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

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

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

Myasthene Krise

Die Behandlung von Patienten mit drohender oder manifester myasthener Krise mit Rozanolixizumab wurde nicht untersucht. Die Reihenfolge der Einleitung von etablierten Therapien für MG-Krisen und von Rozanolixizumab, sowie deren mögliche Wechselwirkungen, sind zu erwägen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Aseptische Meningitis

Über aseptische Meningitis (arzneimittelinduzierte aseptische Meningitis) wurde nach Behandlung mit Rozanolixizumab in einer höheren Dosierung berichtet, die nach Absetzen der Behandlung ohne Folgeschäden überstanden wurde. Treten Symptome auf, die auf eine aseptische Meningitis hindeuten (Kopfschmerzen, Fieber, Nackensteifheit, Übelkeit, Erbrechen), müssen Diagnosestellung und Behandlung gemäß Versorgungsstandard erfolgen.

Infektionen

Da Rozanolixizumab eine vorübergehende Reduktion der IgG-Spiegel verursacht, kann das Infektionsrisiko ansteigen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Infektionen der oberen Atemwege und Herpes-simplex-Infektionen wurden bei Rozanolixizumab in höherer Dosierung beobachtet. Insgesamt wurden in Phase-III-Studien bei gMG bei 45,2 % aller mit Rozanolixizumab behandelten Patienten Infektionen gemeldet. Es wurde kein Anstieg der Infektionshäufigkeit von Zyklus zu Zyklus beobachtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 4,3 % der Patienten gemeldet.

Bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion soll die Behandlung mit Rozanolixizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird. Während der Behandlung mit Rozanolixizumab sollen klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden. Wenn eine klinisch bedeutsame aktive Infektion auftritt, soll in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Rozanolixizumab auszusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Überempfindlichkeit

Infusionsreaktionen wie Ausschlag oder Angioödem können auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In der klinischen Prüfung waren diese leicht bis mittelschwer. Die Patienten müssen während der Behandlung mit Rozanolixizumab und noch 15 Minuten nach Abschluss der Anwendung auf klinische Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion während der Anwendung des Arzneimittels auftritt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), muss die Rozanolixizumab-Infusion abgebrochen werden und bei Bedarf sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Nach dem Abklingen kann die Anwendung wieder aufgenommen werden.

Impfung

Die Immunisierung mit Impfstoffen während der Rozanolixizumab-Therapie wurde nicht untersucht. Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen und die Reaktion auf die Immunisierung mit Impfstoffen sind nicht bekannt. Alle Impfstoffe sollen gemäß den Impfrichtlinien und mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung verabreicht werden. Während der Behandlung wird eine Impfung der Patienten mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Bei allen anderen Impfstoffen sollen sie mindestens 2 Wochen nach der letzten Infusion eines Behandlungszyklus und 4 Wochen vor Beginn des nächsten Zyklus erfolgen.

Immunogenität

In den gepoolten zyklischen Behandlungsdaten aus dem Phase-III-Programm entwickelten nach 1 Behandlungszyklus mit 6 wöchentlichen Rozanolixizumab-Dosen 27,1 % (42/155) der Patienten Antikörper gegen den Wirkstoff (Anti-Wirkstoff-Antikörper, *antidrug antibodies*) und 10,3 % (16/155) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden. Bei Wiederaufnahme der Therapie stieg der Anteil der Patienten, die Antikörper gegen den Wirkstoff bzw. neutralisierende Antikörper entwickelten, nach 5 Behandlungszyklen auf 65 % (13/20) bzw. 50 % (10/20) an. Die Entwicklung neutralisierender Antikörper war mit einer Abnahme der Gesamtplasmaexposition von Rozanolixizumab um 24 % verbunden. Die Immunogenität hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Prolin pro ml.

Die Anwendung bei Patienten mit Hyperprolinämie sollte auf Fälle beschränkt bleiben, in denen keine alternative Behandlung verfügbar ist.