

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)

UCB Pharma GmbH

Modul 3B

*Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von
generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen
Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-
positiv sind*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.1.1 Überblick zur generalisierten Myasthenia gravis	12
3.2.1.2 Symptome und Krankheitslast	13
3.2.1.3 Diagnose der Myasthenia gravis.....	16
3.2.1.4 Internationale Klassifikation des Schweregrads	17
3.2.1.5 Ursache und Pathophysiologie der Myasthenia gravis	20
3.2.1.6 Anwendungsgebiet von Rozanolixizumab.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.2.1 Aktuelle Behandlung nach S2K-Leitlinie	22
3.2.2.2 Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen (für MuSK- Antikörper+ Patientinnen und Patienten)	24
3.2.2.3 Ungedeckter Bedarf der bisherigen Arzneimitteltherapien für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere	25
3.2.2.4 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Rozanolixizumab.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	59

3.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	61
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	67
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	67
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan.....	68
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	70
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	70
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	71
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der MG nach der MGFA	18
Tabelle 3-2: Empfohlene Therapieoptionen bei MG nach der gültigen S2k-Leitlinie der DGN	23
Tabelle 3-3: Prävalenz der MG weltweit und in europäischen Ländern	30
Tabelle 3-4: Inzidenz der MG weltweit und in europäischen Ländern	31
Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz pro 100.000 Personen nach Geschlecht und Altersklasse, GWQ-Daten	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2023	41
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	43
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	57
Tabelle 3-17: Empfohlene wöchentliche Gesamtdosis von Rozanolixizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten.....	62
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	68
Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	68
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Punktprävalenz der MG pro 100.000 Personen auf Basis der AOK Plus-Studienpopulation nach Alter und Geschlecht am 31.12.2018	33
Abbildung 3-2: Inzidenz der MG pro 100.000 Personen auf Basis der AOK Plus-Studienpopulation nach Alter und Geschlecht im Jahr 2019	33
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AHSCT	Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
Ak	Antikörper
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD20	Cluster of Differentiation 20
CT	Computertomographie
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d. h.	Das heißt
DMG	Deutsche Myasthenie Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Und andere (et alia)
EU	Europäische Union
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment Crystallisable)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEMG	Genes and Environment in Myasthenia Gravis
ggf.	Gegebenenfalls
GKS	Glukokortikosteroide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen

Abkürzung	Bedeutung
h	Stunde
ICD-10	10. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision)
i.d.R.	In der Regel
Ig	Immunglobulin
inkl.	Inklusive
insb.	Insbesondere
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
LEMS	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom
LRP	Low-Density Lipoproteinrezeptor-assoziiertes Protein
LRP4	Low-Density Lipoproteinrezeptor-assoziiertes Protein 4
MAC	Membranangriffskomplex (Membrane Attack Complex)
Max	Maximum
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-QoL15r	Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised
Min	Minimum
Mio.	Million
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
MyaReg	Deutsches Myasthenie-Register
n.a.	Nicht verfügbar (Not Available)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PLEX	Plasmaaustausch (Plasma Exchange)

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patienten-berichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PZN	Pharmazentralnummer
QMG	Quantitative Myasthenia gravis
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	Subkutan
SCIG	Subkutane Immunglobuline
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	Unter anderem
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
v. a.	Vor allem
VGCC	Kalzium-Ionen-Kanal (Voltage-Gated Calcium Channel)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation 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 (1).

Das vorliegende Modul 3B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind.

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 (2). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Da Rozanolixizumab ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist, ist im Folgenden keine Darstellung der zVT notwendig.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Rozanolixizumab ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist, ist im Folgenden keine Darstellung der zVT notwendig.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Rozanolixizumab und dem Orphan Maintenance Assessment Report (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Rystiggo[®] 140 mg/ml Injektionslösung. Stand der Fachinformation Januar 2024 [Data on File]; 2024.
2. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Rystiggo (rozanolixizumab) - Treatment of myasthenia gravis - EU/3/20/2272; 2024 [Stand: 27.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/rystiggo-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation 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.

Das vorliegende Modul 3B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind.

3.2.1.1 Überblick zur generalisierten Myasthenia gravis

Die gMG ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, bei der die Signalübertragung an den Synapsen zwischen Neuron und Muskel gestört ist. Die Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung wird durch Autoantikörper verursacht, die Komponenten der postsynaptischen Membran angreifen. Die Pathogenese der Myasthenia gravis (MG) hängt vom Ziel und Isotypen der Autoantikörper ab. Die meisten Fälle werden durch Immunglobulin (Ig)G1- und IgG3-Antikörper gegen den AChR verursacht, die das Komplementsystem aktivieren. Das führt zu komplementvermittelten Schäden und erhöht die Rate des AChR-Umsatzes. Dies führt zum Verlust von AChR an der postsynaptischen Membran. Bei ca. 3 % der Erkrankten liegt eine MuSK-Antikörper-assoziierte MG vor. MuSK-Antikörper gehören zur nicht-komplementbindenden IgG4-Subklasse (1).

Leitsymptom der gMG ist eine stark ausgeprägte und belastungsabhängig zunehmende Schwäche der quergestreiften Muskulatur. Die muskuläre Ermüdung (Myasthenie) nimmt meist im Tagesverlauf und/oder unter Belastung zu und verbessert sich bei Ruhe. Die Symptome treten dabei unvorhersehbar auf und schwanken in Art und Intensität von Tag zu Tag.

Diese Schwäche der quergestreiften Muskulatur kann bei den betroffenen Patientinnen und Patienten zu Störungen beim Sehen (Ptosis, Doppelbilder), Sprechen, Kauen, Schlucken und des Bewegungsapparats bis hin zu Atembeschwerden führen. Atembeschwerden treten auf, wenn das Zwerchfell und die Atemhilfsmuskulatur durch die Erkrankung betroffen sind und können zudem in unterschiedlichem Ausmaß und Umfang auftreten - und im Extremfall eine

Beatmung notwendig machen. Besonders unter Belastung führt die gMG zu Schwierigkeiten bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten, z. B. beim Treppensteigen, Auto- oder Fahrradfahren, Zähneputzen, Bettenmachen, Aufstehen aus einem Stuhl/Sessel oder Aufrechterhalten des Kopfes, Lachen und Schlucken. Zudem kann es zur Einschränkung der Erwerbsfähigkeit und Frühverrentung kommen. Damit schränkt die gMG die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erheblich ein (2, 3).

Die Diagnose der MG erfolgt zunächst anhand der belastungsabhängigen Muskelschwäche, die in der Anamnese und durch objektive Beobachtungen bzw. Messungen auffällt (2). Das Vorliegen einer MG-typischen chronischen Fatigue mit patientenrelevanten Einschränkungen im Alltag und in der Lebensqualität ist für die Diagnostik von hoher Relevanz (2). Nach einem Anfangsverdacht auf Basis der Symptome folgt in der Regel die Labordiagnostik. Dabei erfolgt der serologische Nachweis der MG-typischen pathologischen Autoantikörper.

Die klinische Klassifikation erfolgt international anhand der Kriterien der Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA), welche der Beurteilung des Schweregrads und Einteilung von Untergruppen (MGFA I – MGFA V) dient (4).

3.2.1.2 Symptome und Krankheitslast

Morbidität

Leitsymptom der gMG ist die belastungsabhängige, abnorme Muskelschwäche (Myasthenie) aller quergestreifter Muskeln - ohne oder mit gering ausgeprägten Muskelschmerzen. Der Herzmuskel und die glatte Muskulatur sind nicht betroffen. Als Folge leiden die Patientinnen und Patienten unter Störungen beim Sehen (Ptosis, Doppelbilder), Sprechen, Kauen und Schlucken. Der Bewegungsapparat ist regelhaft eingeschränkt. Wenn das Zwerchfell und die Zwischenrippenmuskulatur betroffen sind, kann es zudem zu Atembeschwerden kommen. Die Symptome der gMG behindern die Ausübung alltäglicher Aktivitäten, z. B. beim Treppensteigen, Auto- oder Fahrradfahren, Zähneputzen, Bettenmachen, Aufstehen aus einem Stuhl/Sessel oder Aufrechterhalten des Kopfes, Lachen und Schlucken. Die Muskelschwäche nimmt meist im Tagesverlauf unter Belastung zu und verbessert sich während der Ruhephasen der betroffenen Muskulatur. Die Symptome sind unvorhersehbar und schwanken in Art und Intensität von Tag zu Tag. Die Symptome infolge der belastungsabhängigen, abnormen Muskelschwäche sowie deren Unvorhersehbarkeit in der täglichen Beeinträchtigung sind besonders belastend für die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten (2, 5). Sie bedingen eine erhebliche Krankheitslast, bis hin zur Einschränkung der Erwerbsfähigkeit bzw. Frühverrentung. Damit schränkt die gMG die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erheblich ein (2).

Typisch ist auch die vorübergehende Verschlechterung der Symptome infolge einer besonderen Forderung des Immunsystems, wie z. B. bei Infekten, kleinen Eingriffen (z. B. zahnärztliche Behandlungen), Impfungen, während der Menstruation sowie bei der Gabe bestimmter Medikamente, z. B. Makrolid- und Fluorchinolon-Antibiotika (2).

Bei Patientinnen und Patienten mit MG treten vermehrt psychische Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen auf (2, 6).

Im Verlauf der gMG kann es zudem zu ernsthaften Exazerbationen bis hin zu akut lebensbedrohlichen myasthenen Krisen kommen, die durch Schluckstörungen und Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Behandlung erfordern. Myasthene Krisen haben eine hohe Mortalität von ca. 12 % trotz intensivmedizinischer Bemühungen zur Folge (7).

Ein stark beeinträchtigendes Symptom der gMG ist die zentrale Fatigue. Zentrale Fatigue bezeichnet das Gefühl von anhaltender Müdigkeit, mentaler und körperlicher Erschöpfung, Antriebslosigkeit und Konzentrationsstörung, welches auch tagsüber anhält. Die Prävalenz der Fatigue korreliert mit dem Schweregrad der Symptome (2, 8). In mehreren Studien konnte die Fatigue als Ursache für eine verminderte Lebensqualität bei der gMG identifiziert werden (7, 9, 10). Das Fatigue-Syndrom stellt somit eine zusätzliche maßgebliche Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens dar und tritt neben den bereits genannten muskulären Symptomen auf (8, 9). Die Folgen von Fatigue betreffen das soziale sowie das berufliche Umfeld der Patientinnen und Patienten (8, 9).

Die Pathomechanismen, die zu einer zentralen Fatigue führen, sind bislang nicht vollständig ergründet. Fehlregulierte Entzündungsfunktionen könnten die Ursache der Fatigue bei der gMG sein. Dieser Zusammenhang konnte auch bei anderen Autoimmunerkrankheiten nachgewiesen werden (11, 12).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychische Komorbiditäten

Die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit gMG ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verringert (2, 3). Gründe für eine verminderte Lebensqualität, insbesondere bei einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere, sind eine deutliche Einschränkung der selbstständigen Bewältigung des Alltags aufgrund der Muskelschwäche und zentraler Fatigue, einer damit einhergehenden Betreuungsbedürftigkeit, psychische Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen, Nebenwirkungen medikamentöser bzw. chirurgischer Therapien (operative Entfernung des Thymus, Thymektomie), wiederkehrende myasthene Krisen und gMG-bedingte Krankenhausaufenthalte. Die gMG kann zur Erwerbsminderung bis hin zur Arbeitsunfähigkeit führen. Die damit einhergehende finanzielle Belastung für Betroffene und Angehörige führt zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Fluktuierende Muskelschwäche

Die Symptome der gMG sind unvorhersehbar und schwanken in Art und Intensität von Tag zu Tag. Dies ist besonders beeinträchtigend für die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Die Beeinträchtigung durch die Muskelschwäche äußert sich durch Probleme beim Gehen, sowie einer zunehmenden Muskelschwäche bei körperlicher Belastung im Verlauf des Tages, wodurch Patientinnen und Patienten in ihrer Mobilität und Unabhängigkeit stark eingeschränkt sind (3, 13, 14).

Zentrale Fatigue

Die krankheitstypische chronische Fatigue, d. h. das Gefühl von anhaltender Müdigkeit, mentaler und körperlicher Erschöpfung, Antriebslosigkeit und Konzentrationsstörung, resultiert in gravierenden Folgen für die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten (2). In der Arzt-Patient-Kommunikation sollte ferner die Schwierigkeit bedacht werden, dass die pathologische Muskelschwäche von außen sichtbar und objektiv messbar ist, die Fatigue jedoch ein subjektives Empfinden darstellt.

Betreuungsbedürftigkeit

Patientinnen und Patienten sind aufgrund der Muskelschwäche bereits bei alltäglichen Aktivitäten wie dem Treppensteigen, dem Kämmen der Haare oder der Haushaltsführung eingeschränkt. Im Verlauf der Erkrankung wird daher zunehmend Unterstützung von Dritten benötigt. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten ist auf die Betreuung durch einen Lebenspartner oder eine Pflegekraft angewiesen (3, 13).

Psychische Erkrankungen

Die gMG führt häufig zu Folgeerkrankungen wie Depressionen, Angsterkrankungen und Schlafstörungen (2, 6). Allgemein besteht bei der gMG die psychische Belastung, lebenslang einer bisher unheilbaren, mitunter unvorhersehbar fluktuierenden Erkrankung ausgeliefert zu sein. Gleichzeitig sind die Beeinträchtigungen für Außenstehende nicht immer ersichtlich, was - zusätzlich zur Belastung durch die Symptomatik - den Patientinnen und Patienten häufig Selbsterklärungen abverlangt.

Psychiatrische Folgeerkrankungen tragen zu einer massiv eingeschränkten Lebensqualität bei bzw. reduzieren die Lebenserwartung, zusätzlich zur Krankheitslast aufgrund der körperlichen Symptome. Eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis von anonymisierten Versichertendaten der gesetzlichen Krankenkasse AOK Plus ergab, dass bei 26,1 % der Patientinnen und Patienten eine dokumentierte depressive Erkrankung in Zusammenhang mit der gMG vorlag (15). Psychiatrische Folgeerkrankungen bzw. die besonderen psychischen Schwierigkeiten aufgrund der Erkrankung münden bei gMG in einer deutlich erhöhten Rate von versuchten und vollendeten Suiziden (16).

Myasthene Krisen

Myasthene Krisen kommen bei ca. 20 % der Patientinnen und Patienten vor (2). Sie sind durch Schluckstörungen und Ateminsuffizienz gekennzeichnet und erfordern eine intensivmedizinische Behandlung. 12 % aller myasthenen Krisen enden tödlich (7). Bei den betroffenen Patientinnen und Patienten kann es jederzeit und plötzlich zu erneuten, lebensbedrohlichen Krisen kommen. Die myasthene Krise stellt eine sehr traumatische Situation für die Patientinnen und Patienten dar und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen in hohem Maße.

Arbeitsunfähigkeit

Funktionelle Einschränkungen und eine schnelle Ermüdbarkeit beeinträchtigen bei Fortschreiten der Erkrankung die Erwerbsfähigkeit von Betroffenen stark. So gaben bei einer

Befragung von 1.660 Patientinnen und Patienten mit gMG durch die Deutsche Myasthenie Gesellschaft (DMG) etwa 73 % an, Einschränkungen im Berufsleben aufgrund der Erkrankung erlebt zu haben (17). Zwei Jahre nach der Diagnose besteht ein etwa sechsfach höheres Risiko für eine Arbeitslosigkeit (14, 18). Insgesamt beläuft sich die Beschäftigungsquote bei MG-Patientinnen und -Patienten auf etwa 50 % (19). Zudem konnte in einer Befragungsstudie in Kooperation mit der DMG (N = 2.150) gezeigt werden, dass 28,3 % der Patientinnen und Patienten in Deutschland aufgrund der gMG eine Frührente erhalten (20).

Finanzielle Belastung

Durch den negativen Einfluss der gMG auf das Berufsleben, sowie die Betreuungsbedürftigkeit der Betroffenen, entsteht eine zusätzliche finanzielle Belastung für die Patientinnen und Patienten und ihre Angehörigen (3, 14, 19).

Insgesamt stellt die gMG sowohl für die Patientinnen und Patienten als auch für das Gesundheitssystem eine erhebliche Belastung dar.

Mortalität und Prognose

Patientinnen und Patienten mit gMG haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung. In den ersten fünf Erkrankungsjahren ist das Mortalitätsrisiko am höchsten (2, 21). Da die gMG bislang nicht heilbar ist, müssen Patientinnen und Patienten langfristig, meist sogar lebenslang, behandelt werden. Trotz der bisherigen Therapiemöglichkeiten erreicht ein Teil der Patientinnen und Patienten keine längerfristige Stabilisierung bzw. keine vollständig stabile Remission. Häufige Hospitalisierungen, viele Therapieversuche und die Angst der Patientinnen und Patienten, erneut in eine krisenhafte Verschlechterung bzw. Exazerbation bzw. myasthene Krise gelangen zu können, vermindern die Lebensqualität zusätzlich enorm. Ein früher Therapiestart mit neuen Substanzklassen könnte diese Situation erheblich verbessern.

3.2.1.3 Diagnose der Myasthenia gravis

Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) erfolgt die Diagnose der MG zunächst anhand der belastungsabhängigen Muskelschwäche, die in der Anamnese und durch objektive Beobachtungen bzw. Messungen auffällt (2). Differentialdiagnostisch ist dabei zu berücksichtigen, dass die MG ohne oder mit nur gering ausgeprägten Muskelschmerzen einhergeht, nicht zu Sensibilitätsstörungen führt und die Muskeleigenreflexe erhalten bleiben. Bei der MG-Diagnostik ist es innerhalb der Anamnese wichtig, das Vorliegen einer MG-typischen chronischen Fatigue mit patientenrelevanten Einschränkungen im Alltag und in der Lebensqualität abzuklären (2).

Einen hohen Stellenwert hat die Labordiagnostik, die auf den symptomatischen Anfangsverdacht folgt. Bei serologischem Nachweis MG-typischer pathologischer Autoantikörper und gleichzeitigem Vorliegen typischer abnormer Muskelschwäche gilt die Krankheit als nachgewiesen.

In den serologischen Blutuntersuchungen wird auf die folgenden MG-typischen pathologischen Autoantikörper getestet: Anti-AChR-Antikörper, Anti-MuSK-Antikörper, Anti-Low-Density

Lipoproteinrezeptor-assoziiertes Protein (LRP)-Antikörper, Anti-Agrin-Antikörper, Anti-Titin-Antikörper und zur abgrenzenden Differentialdiagnose gegenüber dem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) die Anti-VGCC-Antikörper (Anti-Kalzium-Ionen-Kanäle (Voltage-Gated Calcium Channel, VGCC,)-Antikörper) (2).

Bei ca. 73 % der MG-Fälle lassen sich AChR-Antikörper nachweisen (22). Sie gehören den komplementbindenden Subklassen IgG1 und IgG3 an (23). AChR-Antikörper sind bei der MG verantwortlich für die komplementabhängige Zerstörung der Feinstruktur an der postsynaptischen Membran der neuromuskulären Synapsen. Bei ca. 3 % der Erkrankten liegt eine MuSK-Antikörper-assoziierte MG vor (2, 22). MuSK-Antikörper gehören zur nicht-komplementbindenden IgG4-Subklasse. Die LRP4-Antikörper-assoziierte MG kommt mit ca. 1 % selten vor (2) und ist als Unterform weniger bekannt (24). Eine seronegative MG liegt vor, wenn trotz typischer Symptome und Befunde in klinischen Tests keine der genannten Autoantikörper nachgewiesen werden können (2). Vermutet wird, dass hier die verwendeten Analysemethoden nicht sensitiv genug sind, um die entsprechenden niedrigen Autoantikörpertiter nachweisen zu können. Zudem wird vermutet, dass es bisher unentdeckte Epitope/Antikörper gibt (25). Bei der seronegativen MG kann die Krankheit nicht definitiv über Autoantikörper diagnostiziert werden. Daher kommen hier elektromyographische und/oder pharmakologische Tests mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) zum Einsatz (2).

Bildgebende Verfahren des Thorax sollten bei allen MG-Patientinnen und -Patienten routinemäßig zur Beurteilung des Thymus durchgeführt werden, v. a. Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel oder Magnetresonanztomographie (MRT). Nur so können ein Thymom (gut- oder bösartiger Tumor des Thymus) oder eine Thymushyperplasie (nicht-neoplastische Vergrößerung des Thymus) rechtzeitig erkannt werden. Bei Thymomen liegt fast immer eine AChR-Antikörper-Positivität vor, während MuSK-Antikörper und LRP4-Antikörper hier nur in Einzelfällen nachgewiesen werden können (2). Je nach Befund ist ggf. eine Thymektomie durchzuführen (2).

3.2.1.4 Internationale Klassifikation des Schweregrads

Die klinische Klassifikation erfolgt international anhand der Kriterien der MGFA (Tabelle 3-1) (4). Die Klassifikation dient der Beurteilung des Schweregrads und Einteilung in Untergruppen, wobei die höchste jemals erreichte Ausprägung im gesamten Krankheitsverlauf zur Wertung herangezogen wird. Es werden Patientinnen und Patienten mit rein okulären (MGFA I) und generalisierten Symptomen (MGFA II-V) unterschieden. Patientinnen und Patienten mit einer generalisierten Verlaufsform werden abhängig vom Verteilungsmuster der Extremitäten (IIa - IVa) oder der oropharyngeal betonten (IIb - IVb) Verlaufsform zugeordnet. Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf eine myasthene Krise erlitten haben, werden als MGFA V klassifiziert (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Klassifikation der MG nach der MGFA

Schweregrad-Kategorie	Merkmale
I Okuläre MG	Muskelschwäche (Myasthenie) beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II - V gMG	<p>Alle Formen, die über die okuläre MG hinausgehen, d. h. Beteiligung von Skelettmuskulatur, Gesichtsmuskulatur und Schlundmuskulatur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrade: <ul style="list-style-type: none"> II leichtgradig III mäßiggradig IV schwergradig V Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung (Ausnahme: routinemäßige perioperative Maßnahmen) • Subkategorien nach Schwerpunkt der Symptomausprägung: <ul style="list-style-type: none"> a insb. Muskulatur der Extremitäten und des Stammes betroffen, bei gleichzeitig <i>geringer</i> Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen b insb. oropharyngeale Muskulatur und/oder Atemmuskulatur betroffen, bei gleichzeitiger Beteiligung anderer Muskelgruppen
Quelle: modifiziert nach Jaretzki et al. 2000 (4)	

Zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität werden verschiedene Instrumente herangezogen. Die MG Activities of Daily Living Skala (MG-ADL) wird zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der MG in klinischen Studien meist als primärer Patienten-berichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome, PRO) und im klinischen Alltag verwendet (26). Hier werden das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Zähneputzen/Haarekämmen, Aufstehen von einem Stuhl, Doppeltsehen und Ptosis durch die Patientinnen und Patienten subjektiv beurteilt nach: gar nicht betroffen, schwach, moderat oder schwer betroffen.

Einteilung der Krankheitsaktivität/-schwere nach S2k-Leitlinie

Die DGN empfiehlt in regelmäßigen Abständen eine fortlaufende Beurteilung der Krankheitsaktivität und Krankheitschwere sowie das Ansprechen auf MG-spezifische Therapien. Neben einer klinischen, ärztlichen Untersuchung sollten klinische Scores, unter Berücksichtigung der Selbsteinschätzung der Patientin oder des Patienten, z. B. Quantitative Myasthenia gravis (QMG)-Skala, MG-ADL, Myasthenia gravis Quality of Life - Revised (MG-QoLr), erfolgen (2).

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN werden Krankheitsaktivität und -schwere der MG in mild/moderat sowie (hoch-)aktiv (inklusive „therapierefraktär“) unterschieden (2). Die Bestimmung der Krankheitsaktivität sollte dabei anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer, ihrer Rückbildungstendenz in Zusammenschau der klinischen Residuen unter Therapie (symptomatisch, verlaufsmodifizierend, ggf. Thymektomie) sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Es muss dabei stets bedacht werden, dass es sich bei der MG um eine typischerweise kurz- sowie langfristig fluktuierende Erkrankung handelt. Auch MG-Fälle, die z. B. anfangs als mild/moderat

eingeschätzt wurden, können früh im Verlauf eine hohe Krankheitsaktivität entwickeln. Valide Biomarker zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und Krankheitsschwere sind bisher nicht verfügbar (2).

Hohe Krankheitsaktivität/-schwere (inkl. „therapierefraktärer“ gMG)

Eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere inkl. „therapierefraktärer“ gMG definiert die DGN für Diagnose und Therapie über verschiedene Kriterien (2). Ziel dieser Definition ist es, die Therapie leitliniengemäß anzupassen, sofern sich die Symptome der Patientinnen und Patienten verstärken. Viele gMG-Patientinnen und -Patienten erreichen diese Kriterien allerdings nicht und werden daher als mild/moderat betroffen angesehen. Die Kriterien für hohe Krankheitsaktivität/-schwere inkl. „therapierefraktärer“ gMG nach der aktuellen Sk2-Leitlinie der DGN lauten (2):

- Moderater/hoher MGFA-Status (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (Intravenöse Immunglobuline [IVIG], Plasmapherese, Immunadsorption) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

- anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Kalenderjahrs trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

- anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

Das Ausmaß der „anhaltenden alltagsrelevanten Symptomatik“ kann über die gebräuchlichen Instrumente MG-ADL, QMG sowie MG-QoLr operationalisiert und quantifiziert werden.

Krisenhafte Verschlechterungen, Exazerbationen und myasthene Krisen

Myasthene Krisen stellen die schwerwiegendsten Ereignisse im Krankheitsverlauf der gMG dar und treten bei etwa 20 % der Patientinnen und Patienten auf. Die akut lebensbedrohlichen Krisen erfordern eine intensivmedizinische Versorgung, oft mit künstlicher Beatmung mittels endotrachealer Intubation. Exazerbationen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, d. h. progrediente Verschlechterungen der Symptomatik innerhalb weniger Tage mit erheblicher Beeinträchtigung der Alltagsaktivität (bulbo-pharyngealer Funktionen, der Kopfhaltemuskulatur oder der Extremitätenkraft oder beginnende Atemschwäche mit reduziertem Hustenstoß), gehen der myasthenen Krise möglicherweise voraus (2).

Myasthene Krisen haben eine hohe Mortalität von ca. 12 % trotz intensivmedizinischer Bemühungen (7). Deswegen müssen Exazerbationen bzw. myasthene Krisen so früh wie möglich verhindert werden.

3.2.1.5 Ursache und Pathophysiologie der Myasthenia gravis

Ursache der Myasthenia gravis

Die gMG ist eine Autoimmunerkrankung, bei der die Signalübertragung an den Synapsen der motorischen Endplatte gestört ist. Die motorische Endplatte ist eine spezialisierte chemische Synapse, die aus der präsynaptischen Membran einer Nervenzelle, der postsynaptischen Membran einer Muskelfaser sowie dem dazwischen liegenden synaptischen Spalt besteht. Als Neurotransmitter fungiert Acetylcholin, das in Vesikeln vorliegt. An der motorischen Endplatte findet die Reizübertragung von Motoneuronen (Nervenzellen) auf Muskelfasern statt. Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt und bindet an AChR an der postsynaptischen Membran der Muskelfaser. Für die Beendigung der Erregung spielt das Enzym Acetylcholin-Esterase, welches sich an der postsynaptischen Membran der Nervenfasern befindet, eine zentrale Rolle: Das Enzym vermittelt einen schnellen Abbau und die Wiederaufnahme von Acetylcholin und limitiert damit dessen Wirkung und die Dauer der Erregung (27, 28).

Neben der Acetylcholin-Esterase sind an der postsynaptischen Membran der Nervenfasern die Proteine Agrin, Rapsyn, das LRP4 und die MuSK lokalisiert. Sie sind an der Bildung und Erhaltung der Funktion und Feinstruktur der postsynaptischen Membran beteiligt (27, 29, 30).

Die Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung wird durch Antikörper verursacht, die Komponenten der postsynaptischen Membran angreifen.

Pathophysiologie der Myasthenia gravis

Mehrere Faktoren scheinen für die Pathologie der Erkrankung verantwortlich zu sein, darunter das Komplementsystem, Immunzellen und pathologische IgG-Autoantikörper (24, 27, 31).

Die meisten Betroffenen haben Autoantikörper gegen AChR (ca. 73 %) (2). IgG-Autoantikörper, die gegen AChR gerichtet sind, reduzieren die synaptische Reizweiterleitung an der motorischen Endplatte über drei Mechanismen: 1) Sie blockieren die Bindung von Acetylcholin an AChR. 2) Sie verstärken die Internalisierung und den Abbau von AChR, indem sie AChR untereinander vernetzen (cross-linking). 3) Sie aktivieren die Komplementkaskade, was zur Bildung des Membrane Attack Complex (Membranangriffskomplex, MAC) führt (27, 32).

Darüber hinaus können Autoantikörper auch gegen MuSK, LRP4 oder andere Schlüsselkomponenten der motorischen Endplatte gerichtet sein (33). Die klinische Manifestation der Erkrankung kann sich abhängig vom positiv getesteten Autoantikörper-Typ unterscheiden, insbesondere in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung und das Ansprechen auf die derzeitige Behandlung (2).

Die Signalübertragung an der motorischen Endplatte wird somit durch mehrere Mechanismen beeinträchtigt, was zu einer reduzierten neuromuskulären Übertragung und der charakteristischen fluktuierenden Muskelschwäche führt, die mit MG assoziiert ist.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Rozanolixizumab können diese Mechanismen ursächlich gehemmt werden.

3.2.1.6 Anwendungsgebiet von Rozanolixizumab

Rozanolixizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der spezifisch an neonatale Fc-Rezeptoren (FcRn) bindet, die eine zentrale Rolle beim Recycling von Ig G spielen. Durch die Bindung an FcRn hemmt Rozanolixizumab die Interaktion zwischen FcRn und IgG. Dadurch wird das IgG-Recycling verhindert und stattdessen ungebundenes IgG über den natürlichen lysosomalen Abbauweg beseitigt. An der motorischen Endplatte wird somit die Beseitigung gMG-typischer, pathologischer AChR- bzw. MuSK-Autoantikörper vom Typ IgG beschleunigt (34, 35).

Die einfache Anwendung von Rozanolixizumab in Arztpraxen oder durch medizinisches Fachpersonal zuhause stellt zudem eine Entlastung für die Patientinnen und Patienten sowie das Pflegepersonal dar und kann sich positiv auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirken.

Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Therapieziel bei gMG ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Die Krankheitskontrolle lässt sich in vier Stufen einteilen (2):

- 1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome, Freiheit von Krankheitsaktivität
- 2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission)

- 3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/- Fluktuationen, +/- Krisen
- 4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktärer“ MG): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz

3.2.2.1 Aktuelle Behandlung nach S2K-Leitlinie

Für den deutschen Versorgungskontext liegt die im Februar 2023 publizierte S2k-Leitlinie der DGN vor (2). Die im Folgenden dargelegten Behandlungsoptionen der gMG stützen sich im Wesentlichen auf diese Leitlinie.

Die DGN unterscheidet bei der Therapie von gMG grundsätzlich zwischen folgenden drei Therapieansätzen:

- 1) eine symptomatische Therapie mittels AChEI
- 2) eine verlaufsmodifizierende immunsuppressive Therapie mit Glukokortikosteroiden (GKS), Langzeitimmunsuppressiva, Immunmodulatoren (Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab, FcRn-Inhibitor Efgartigimod alfa, IVIG) sowie aphaeretischen Verfahren (Plasmapherese, Immunadsorption)
- 3) eine Thymektomie als Tumor- und verlaufsmodifizierende Therapie

Bei der verlaufsmodifizierenden immunsuppressiven Therapie wird die Therapieentscheidung gemäß Stufentherapieschema der DGN-Leitlinie anhand der Aktivität und des Schweregrades der Erkrankung getroffen (Tabelle 3-2). Dabei wird unterschieden zwischen Patientinnen und Patienten mit einer milden/moderaten vs. einer hohen (inkl. „therapierefraktärer) Krankheitsaktivität/-schwere sowie Patientinnen und Patienten mit schwerer Exazerbation, krisenhafter Verschlechterung bzw. myasthener Krise. Zudem wird gemäß Stufentherapieschema bei der Therapieempfehlung zwischen Therapien erster und zweiter Wahl und zwischen AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven gMG-Patientinnen und -Patienten differenziert.

Die verschiedenen Therapieoptionen der verlaufsmodifizierenden Therapie werden im Folgenden näher erläutert, wobei der Fokus auf den Empfehlungen für die Behandlung von gMG bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und -Patienten liegt.

Tabelle 3-2: Empfohlene Therapieoptionen bei MG nach der gültigen S2k-Leitlinie der DGN

		generalisierte MG (gMG)			
		AChR-Antikörper-positiv ²		MuSK-Antikörper-positiv	
Verlaufsmodifizierende Therapie	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl
		<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a • Azathioprin • Thymektomie^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a • <i>Mycophenolat-Mofetil</i>^f • <i>Ciclosporin A</i> • <i>Methotrexat</i> • <i>Tacrolimus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a • Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a • <i>Mycophenolat-Mofetil</i>^e • <i>Ciclosporin A</i> • <i>Methotrexat</i> • <i>Tacrolimus</i>
		+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
	Hohe ¹ Krankheitsaktivität/-schwere (inkl. „therapieresistent“)	<ul style="list-style-type: none"> • Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^d, Ravulizumab^d) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) • <i>CD20-Antikörper</i> (z. B. <i>Rituximab</i>) • Thymektomie^b 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>IVIg</i>^f • <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i> • <i>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid</i>^h 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>CD20-Antikörper</i> (z. B. <i>Rituximab</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>IVIg</i>^f • <i>FcRn-Modulatoren</i> (<i>Efgartigimod</i>^e) • <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i> • <i>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid</i>^h
	Myasthene Krise / krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>IVIg</i>^f • <i>Plasmapherese/ Immunadsorption</i> • <i>Steroid-Pulstherapie</i>^g 			

Kursiv: formal off-label-Therapie
 Rein symptomatische Therapien mit AChEI sind in dieser Tabelle nicht dargestellt.
¹ siehe DGN-Leitlinie (2)
 Anmerkung: Die Bemessung des Schweregrads orientiert sich an der MGFA-Klassifikation. Allerdings berücksichtigt der hier verwendete MGFA-Status nur den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad
² Seronegative und LRP4-Antikörper (Ak)-positive MG werden in der Regel wie die AChR-Ak positive MG behandelt.
^a Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollten frühzeitig angewendet werden
^b Altersfenster (i.d.R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i.d.R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymom-Verdacht
^c Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA-Beschluss im off-label-Gebrauch erstattungsfähig Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab ist als Add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
^d Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab ist als Add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
^e Efgartigimod ist als add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
^f *IVIg* sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von *IVIg* in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt.
^g cave Steroid Dip
^h Compassionate Use

3.2.2.2 Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen (für MuSK-Antikörper+ Patientinnen und Patienten)

Symptomatische Therapie

Für die symptomatische Therapie zur Behandlung der gMG sind orale AChEI zugelassen, welche jedoch aufgrund des Wirkmechanismus nicht bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten wirksam sind (25).

Standardtherapie

Die im Folgenden dargestellten Optionen gelten laut aktueller S2k-Leitlinie der DGN als Standardtherapie bei milder/moderater gMG-Krankheitsaktivität/-schwere (2).

Als Therapien bei milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere werden orale Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon) und/oder nicht-steroidale Immunsuppressiva wie Azathioprin (erste Wahl) bzw. die Off-Label-Therapien Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus (zweite Wahl) empfohlen. Alle für die Standardtherapie empfohlenen Therapieoptionen weisen eine Vielzahl von teils schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, wie z. B. Hypertension, Gewichtszunahme, Depressionen und Schlafstörungen, die die Patientinnen und Patienten stark beeinträchtigen können. Zudem ist auch der späte Wirkeintritt der Langzeitimmunsuppressiva zu berücksichtigen. Eine Thymektomie wird bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten nicht empfohlen.

Intensivierte Therapie

Die im Folgenden dargestellten Optionen gelten laut aktueller S2k-Leitlinie der DGN für die intensivierte Therapie, d. h. bei hoher Krankheitsaktivität/-schwere inkl. „therapierefraktärer“ gMG (2). Für die intensivierte Therapie von MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten stehen bislang keine zugelassenen Präparate zur Verfügung. Innerhalb der Off-Label-Arzneimittel werden primär CD20-Antikörper (Rituximab) empfohlen. Als zweite Wahl kommen FcRn-Modulatoren (Efgartigimod alfa), IVIG, Plasmapherese/Immunadsorption bzw. eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHSCT), Bortezomib oder Cyclophosphamid in Betracht. Für den Einsatz der genannten Off-Label-Therapien liegt jedoch keine ausreichende Evidenz vor (2). Therapieoptionen, die am Komplementsystem ansetzen, sind bei der MuSK-Antikörper-positiven gMG grundsätzlich nicht wirksam. Daher kommen sie auch nicht als Off-Label-Option in Frage.

Therapie bei krisenhaften Verschlechterungen, Exazerbationen und myasthenen Krisen

In Situationen der krisenhaften Verschlechterungen, Exazerbationen und myasthenen Krisen stehen zur kurzfristigen Stabilisierung der Erkrankung gemäß DGN-Leitlinie die Gabe von IVIG, die Plasmapherese/Immunadsorption sowie die Steroidpulstherapie zur Verfügung. Zusätzlich wird eine hochdosierte immunsuppressive Therapie empfohlen (2).

3.2.2.3 Ungedeckter Bedarf der bisherigen Arzneimitteltherapien für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere

Aktuell besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen, wirksamen und zugelassenen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG. Für diese Patientinnen und Patienten stehen bisher keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Stattdessen können diese Patientinnen und Patienten derzeit ausschließlich mit Off-Label-Therapien behandelt werden, deren unzureichende Wirksamkeit im Folgenden beschrieben wird.

Symptomatische Therapien stellen bei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG keine wirksamen Therapieoptionen dar.

Auch die in der Standardtherapie verfügbaren Therapieoptionen der Glukokortikoide und Immunsuppressiva sind nur eingeschränkt wirksam, da diese Therapien für die milde/moderate gMG geeignet sind und die Symptome der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich nicht ausreichend kontrollieren können (2).

Zur vollständigen Symptomkontrolle der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bedarf es daher einer intensivierten Therapie zusätzlich zur Standardbehandlung. In der intensivierten Therapie sind bisher keine zugelassenen Arzneimittel verfügbar. Für die verfügbaren Off-Label-Therapien gibt es lediglich mangelhafte Evidenz. So basiert die Evidenz für Rituximab, das als erste Wahl bei MuSK-Antikörper-positiver gMG empfohlen wird, lediglich auf Fallserien. Somit liegt keine hochwertige Evidenz z. B. in Form von randomisierten Studien vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Therapieoptionen belegen. Darüber hinaus geht Rituximab mit schweren Nebenwirkungen für die Patienten einher. Auch den empfohlenen Therapien zweiter Wahl wie den FcRn-Modulatoren liegt keine hochwertige Evidenz zugrunde (2).

Zudem werden die bisher empfohlenen, intensivierten, aber nicht zugelassenen Therapien für MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere überwiegend als intravenöse Infusion verabreicht, was mit erheblichen Einschränkungen für die Patientinnen und Patienten verbunden ist.

Zusammenfassend ist die aktuelle Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG aufgrund der limitierten und nicht-Evidenz basierten Therapieoptionen, die lediglich im Off-Label-Einsatz zur Verfügung stehen, als unzureichend zu bewerten. Daraus ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf für neue, zugelassene Immuntherapeutika, die nachgewiesen zielgerichtet und schnell wirken.

3.2.2.4 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Rozanolixizumab

Rozanolixizumab ist die erste und einzige zugelassene, relevante Therapieoption als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind, welche die Versorgungslücke und den hohen therapeutischen Bedarf der hohen Krankheitsaktivität/-schwere deckt.

Insgesamt zeichnet sich Rozanolixizumab durch folgende Merkmale aus:

- Mit Rozanolixizumab steht das erste zugelassene, zielgerichtete Arzneimittel als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind, zur Verfügung.
- Rozanolixizumab ist für ein breiteres Anwendungsgebiet von gMG-Patientinnen und Patienten einschließlich der MuSK-Antikörper-positiven gMG zugelassen als bisher zugelassene FcRn-Inhibitoren.
- Rozanolixizumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt und ist für den Einsatz im Rahmen eines deutschen Arzneimittel-Härtefallprogramms des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) angezeigt.
- Rozanolixizumab hemmt mit seinem innovativen Wirkmechanismus das FcRn-vermittelte Recycling von IgG, AChR-/MuSK-Autoantikörper, wodurch der Hinderung der neuromuskulären Übertragung entgegengewirkt wird.
- Rozanolixizumab erreicht ein besonders schnelles und nachhaltiges Ansprechen bereits ab Tag 8 nach der ersten Infusionsgabe, was eine schnelle Verbesserung der Krankheitslast und Lebensqualität sowie eine Verringerung des Risikos einer Exazerbation bedeuten kann.
- Patientinnen und Patienten zeigen unter Rozanolixizumab ein konsistentes Ansprechen über wiederholte Zyklen hinweg (konsistente Verbesserung des MG-ADL über wiederholte Zyklen).
- Rozanolixizumab zeigt ein gutes Verträglichkeitsprofil.
- Die wöchentliche, zyklische, subkutane Kurzzeitinfusion von Rozanolixizumab stellt je nach Patientenpräferenz eine geringe Belastung für die Patientin bzw. den Patienten und die Pflegeperson dar.

Erstes zugelassenes, zielgerichtetes Arzneimittel zur Behandlung der MuSK-AK+ gMG

Rozanolixizumab ist die erste zugelassene und zielgerichtete Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR- oder Anti-MuSK sind. Die Behandlung der MuSK-Antikörper-positiven gMG ist im Vergleich zur AChR-Antikörper-positiven gMG aufgrund der limitierten Behandlungsoptionen besonders herausfordernd. Aufgrund von fehlenden zugelassenen Therapieoptionen können die Patientinnen und Patienten bisher lediglich mit Off-Label-Therapien, für die keine ausreichende Evidenz vorliegt, behandelt werden. Mit der Zulassung von Rozanolixizumab steht diesen Patientinnen und Patienten erstmals eine zielgerichtete, wirksame und verträgliche Therapie zur Verfügung.

Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und Anzeige für den Einsatz im Rahmen des Deutschen Härtefallprogramms

Rozanolixizumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) anerkannt. Dies unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf in der gMG für eine neue, wirksame Therapie von MuSK-Antikörper-positiver gMG und zeigt, dass die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) Rozanolixizumab einen erheblichen Nutzen gegenüber den bisherigen Off-Label Therapieoptionen beimisst.

Rozanolixizumab ist seit dem 29. August 2023 vom PEI für den Einsatz im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms anerkannt (36). Die Voraussetzung für die Aufnahme in ein Härtefallprogramm ist, dass erkrankte Patientinnen und Patienten mit den zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Zum Stand Februar 2024 waren vier Patientinnen und Patienten in das Härtefallprogramm eingeschlossen. Die Genehmigung des Härtefallprogramms ist ein Beleg für den bislang ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf bei der MuSK-Antikörper-positiven gMG.

Innovativer und zielgerichteter Wirkmechanismus

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 (34). Dabei werden keine anderen Elemente des Immunsystems wie beispielsweise das Komplementsystem, IgM-Konzentration oder die absolute Lymphozytenzahl verändert (34).

Verringerung der Krankheitslast und Verbesserung der Lebensqualität durch schnelles Ansprechen

Durch die hohe Affinität von Rozanolixizumab zu FcRn kann auf zuverlässige Weise und in kurzer Zeit eine Verringerung der IgG-Konzentration und damit der krankheitsverursachenden Autoantikörper bewirkt werden. Durch die einfache Applikation als einmal wöchentliche subkutane Infusion über insgesamt sechs Wochen kann die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten schnell und einfach verbessert werden. Zwischen den Therapiezyklen ist keine Behandlung mit Rozanolixizumab notwendig. Ein weiterer Behandlungszyklus kann somit patientenindividuell sowie bei plötzlicher Verschlechterung der Symptome begonnen 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 MuSK-Antikörper-positiver gMG. Die Behandlungsvorteile von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo in der MG0003 Studie hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden. Vor dem Hintergrund, dass die Behandlung der MuSK-Antikörper-positiven gMG im Vergleich zur AChR-Antikörper-positiven gMG

aufgrund der höheren Krankheitslast und dem schlechten Therapieansprechen, bei einer ohnehin stark eingeschränkten Auswahl an Therapieoptionen, besonders herausfordernd ist, sind die erzielten Vorteile durch die Behandlung mit Rozanolixizumab als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Aufgrund seines innovativen Wirkmechanismus wirkt Rozanolixizumab bereits nach wenigen Tagen, sodass eine starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Die Behandlung mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG führt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind, zu einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies drückt sich in einer für die Betroffenen spürbaren Linderung der krankheitsspezifischen Symptomatik und einer Abschwächung der schwerwiegenden Symptome aus. So zeigt sich unter Rozanolixizumab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hinsichtlich muskulärer Belastbarkeit und Ausdauer, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Erhalts der Eigenständigkeit in der Ausführung der zentralen Alltagsaktivitäten.

Konsistentes Ansprechen über wiederholte Zyklen

Gepoolte Daten zu Rozanolixizumab auf Basis von Placebo-kontrollierten und Open-Label-Studien zeigen ein konsistentes, klinisch bedeutsames und schnelles Ansprechen auf eine wiederholte zyklische Behandlung mit Rozanolixizumab bei MuSK-Antikörper-positiven gMG-Patientinnen und Patienten (37).

Gut verträgliche Therapie

Rozanolixizumab besitzt gemäß der Studie MG0003 ein gutes Verträglichkeitsprofil.

Innovative Versorgung

Geringe Therapiebelastung durch kurze, subkutane Anwendung

Die bisher verfügbaren Komplementinhibitoren werden meist als intravenöse Infusionen bzw. Infusionszyklen gegeben. Insbesondere bei einer chronischen Erkrankung wie der gMG stellen die regelmäßigen intravenösen Infusionen eine hohe Therapiebelastung dar.

Rozanolixizumab erweitert die Therapiemöglichkeiten um eine kurze, subkutane Infusion, deren Anwendung nicht länger als 15 Minuten dauert. Rozanolixizumab kann sowohl in niedergelassenen (Facharzt-)Praxen, in Gesundheitszentren, ambulant in einem Krankenhaus, wie auch zuhause von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es ist anzunehmen, dass sich die Möglichkeit der ambulanten Anwendung auch außerhalb von Infusionszentren und die kurze Infusionsdauer positiv auf den Alltag und somit auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirken kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die MG ist eine seltene Erkrankung mit wenigen und variierenden Angaben zu Prävalenz- und Inzidenzraten. Im Folgenden wird zunächst auf weltweite und europäische Prävalenzen und Inzidenzen eingegangen. Da diese Angaben nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, werden Auswertungen zum deutschen Versorgungskontext anhand von Versichertendaten der AOK Plus sowie der Datenbank der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ) vorgestellt. Übersichten über die jeweiligen Prävalenz- und Inzidenzraten sind in Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 dargestellt. Die beiden Auswertungen von deutschen Versichertendaten sind im Weiteren die Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Weltweit

In fünf systematischen Reviews bzw. Metaanalysen werden sehr heterogene Angaben zur weltweiten Prävalenz der MG gemacht, welche insgesamt eine sehr weite Spanne von 1,5 bis ca. 37 Fällen/100.000 Personen angeben (38–42). Auch die Inzidenzrate ist mit einer Spanne von 0,7 bis ca. 2,1 Fällen/100.000 Personen in den Publikationen sehr heterogen (38, 42, 43). Aufgrund des teils sehr weit zurückliegenden Erhebungszeitraums spiegeln die Angaben einen möglichen Anstieg der Prävalenz und Inzidenz in den letzten Jahren nur bedingt wider. Insbesondere die unteren Grenzen der Prävalenz und Inzidenz stellen eine Unterschätzung dar. Darüber hinaus sind die weltweiten Angaben nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, weshalb sie für die weitere Berechnung nicht herangezogen werden.

Europa

Auswertungen zu epidemiologischen Studien zur MG in europäischen Ländern zeigen eine Prävalenzrate zwischen 11,3 bis 36,1 Fällen pro 100.000 Personen und Inzidenzraten zwischen 0,63 und 2,9 Fällen pro 100.000 Personen (44–51). Dabei weisen die Prävalenzen und Inzidenzen je nach Land und Erhebungszeitraum eine hohe Heterogenität auf. Lediglich die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus den schwedischen nationalen Registerdaten von Westerberg et al. für die Jahre 2006 bis 2016 sind vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext und können zur Validierung mit den nachfolgend erläuterten Daten für Deutschland herangezogen werden (45).

Deutschland

Für Angaben zur Prävalenz und Inzidenz im deutschen Versorgungskontext liegen zwei aktuelle und valide Auswertungen von anonymisierten Versichertendaten deutscher Krankenkassen vor. In der Publikation von Wartmann et al. 2023 wurden auf Basis der GWQ-Datenbank Angaben zu Prävalenz, Inzidenz und Behandlung der MG in Deutschland für die Jahre 2011 bis 2020 für 6,1 Mio. Versicherte ausgewertet (52). Darüber hinaus liegt eine eigens von UCB in Auftrag gegebene und publizierte Auswertung der AOK Plus-Versichertendaten vor, welche die Epidemiologie und Behandlung der MG für den Zeitraum 2015 bis 2019 auf Basis von 3,4 Mio. Versicherten untersucht hat (15). Wartmann et al. und Mevius et al. geben aktuelle MG-Prävalenzraten von 28,2 bis 39,3 pro 100.000 Personen für die Jahre 2020 bzw. 2019 und Inzidenzraten von 2,8 bzw. 4,6 pro 100.000 Personen für den Zeitraum von 2011 bis 2020 an (15, 52). Im Folgenden wird die Methodik der beiden Analysen erläutert.

Tabelle 3-3: Prävalenz der MG weltweit und in europäischen Ländern

Prävalenzrate pro 100.000 Personen	Zeitraum	Land	Quelle
Weltweit			
1,5 - 17,9	1950 - 2007	Weltweit	Carr et al. 2010 (38)
12,4	1969 - 2020	Weltweit	Salari et al. 2021 (39)
5,35 - 35	1975 - 2014	Weltweit	Deenen et al. 2015 (40)
2,19 - 36,71	1977 - 2019	Weltweit	Bubuioc et al. 2021 (41)
10 - 35	1996 - 2018	Weltweit	Punga et al. 2022 (42)
Europa			
34,0	2000 - 2019	UK	Carey et al. 2021 (44)
36,1	2006 - 2016	Schweden	Westerberg et al. 2020 (45)
13,1 bzw. 14,5	2004 - 2007 bzw. 1995 - 2008	Norwegen	Andersen et al. 2014 (46)
24,75	2010 - 2015	Slowakei	Martinka et al. 2018 (47)
11,7	2013	Portugal	Santos et al. 2016 (48)
11,3	2015	Litauen	Zieda et al. 2018 (49)
24,8	2005 - 2010	Schweden	Fang et al. 2015 (50)
22,65	2019	Polen	Sobieszczuk et al. 2021 (51)
Deutschland			
39,3	2019	Deutschland	Mevius et al. 2023 (15)
28,2	2020	Deutschland	Wartmann et al. 2023 (52)

Tabelle 3-4: Inzidenz der MG weltweit und in europäischen Ländern

Inzidenzrate pro 100.000 Personen	Zeitraum	Land	Quelle
Weltweit			
0,7 - 2,13	1950 - 2007	Weltweit	Carr et al. 2010 (38)
0,3 - 0,91	1970 - 2000	Weltweit	McGrogan et al. 2010 (43)
1,0 - 2,9	1996 - 2018	Weltweit	Punga et al. 2022 (42)
Europa			
2,5	2000 - 2019	UK	Carey et al. 2021 (44)
2,9	2006 - 2016	Schweden	Westerberg et al. 2020 (45)
1,6 bzw. 0,8	2004 - 2007 bzw. 1995 - 2008	Norwegen	Andersen et al. 2014 (46)
1,74	2010 - 2015	Slowakei	Martinka et al. 2018 (47)
0,63	2013	Portugal	Santos et al. 2016 (48)
0,97	2010 - 2014	Litauen	Zieda et al. 2018 (49)
n.a.	2005 - 2010	Schweden	Fang et al. 2015 (50)
Deutschland			
4,6	2019	Deutschland	Mevius et al. 2023 (15)
2,8	2011 -2020	Deutschland	Wartmann et al. 2023 (52)

Methodik der AOK Plus-Versichertendaten

Zur Herleitung der Anzahl der erwachsenen gMG-Patientinnen und -Patienten in der GKV, die eine Behandlung zusätzlich zur Standardtherapie erhalten, wurde eine retrospektive Kohortenstudie von UCB basierend auf anonymisierten Versichertendaten der AOK Plus Krankenkasse im Zeitraum zwischen 1. Januar 2015 und 31. Dezember 2019 in Auftrag gegeben (15). In der AOK Plus Krankenkasse sind Daten von ca. 3,4 Mio. Versicherten enthalten. Dies entspricht etwa 4 % der gesamten deutschen Bevölkerung bzw. 4,7 % der gesamten GKV-Versicherten in Deutschland.

Als Einschlusskriterium wurde mindestens eine stationäre und/oder zwei ambulante MG-Diagnosen mit dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-Code G70.0, spezifisch für MG, im Zeitraum zwischen 1. Januar 2014 und 31. Dezember 2018 definiert.

Zur Identifikation der Anzahl an prävalenten MG-Patientinnen und -Patienten wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit spezifischen MG-Diagnosen, die zum Stichtag 31. Dezember 2019 lebten, an der Anzahl der AOK Plus-Versicherten, die im Jahr 2019 lebten und durchgängig versichert waren, berechnet. Die Hochrechnung der prävalenten AOK Plus-

Patientinnen und -Patienten auf die gesamte deutsche Bevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsstandardisiert gemäß Statistik der aktuellen Bevölkerung Deutschlands des Statistischen Bundesamtes.

Methodik der GWQ-Datenbank

In der Datenbank der GWQ sind anonymisierte Abrechnungsdaten von 6,1 Mio. Versicherten enthalten. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Wartmann et al. wurden Inzidenz, Prävalenz und Therapien von MG-Patientinnen und -Patienten zwischen 2011 und 2020 erfasst.

Als Einschlusskriterium wurden mindestens eine primäre oder sekundäre, stationäre und/oder zwei ambulante MG-Diagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen mit dem ICD-10-Code G70.0 definiert. Zusätzlich wurden nur Patientinnen und Patienten mit MG-spezifischen Medikationen in die Analyse eingeschlossen. Die Definition einer MG-Behandlung lag vor, wenn Patientinnen und Patienten während ihres individuellen Beobachtungszeitraums in mindestens vier verschiedenen Quartalen ein Rezept für eine Standardtherapie (d. h. AChEI, GKS oder Immunsuppressiva) erhalten hatten.

Patientinnen und Patienten galten als neu diagnostiziert, wenn sie vor ihrer ersten bestätigten MG-Diagnose mindestens ein Jahr lang versichert waren. Als prävalent galten Patientinnen und Patienten ab dem Zeitpunkt der ersten MG-Diagnose, unabhängig von der ersten Behandlung der MG. Für die Analysen wurde die auszuwertende Population zudem auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die mindestens 18 Jahre alt waren (im jeweiligen Jahr der Analyse) und bei denen mindestens ein Jahr nach der ersten bestätigten G70.0-Diagnose Daten vorlagen.

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz der MG

Für die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz wurden die Angaben aus der AOK Plus-Auswertung von Mevius et al. und der Auswertung der GWQ-Datenbank von Wartmann et al. zugrunde gelegt (15, 52).

AOK Plus-Auswertung

Bei der Prävalenzrate zeigt sich eine mit zunehmendem Alter steigende Prävalenzrate bis zu einer maximalen Rate von 104,4/100.000 Frauen und 205,7/100.000 Männer in der Altersklasse ab 80 Jahren (Abbildung 3-1). Insgesamt ist die Prävalenzrate zwischen Frauen und Männern aller Altersklassen mit 38,9 bzw. 39,4/100.000 Personen vergleichbar. Allerdings zeigt sich bei der Verteilung nach Altersklasse, dass in jüngeren Jahren eher Frauen und mit zunehmendem Alter mehr Männer eine MG aufweisen. So ist die Prävalenzrate bei den über 80-jährigen Männern fast doppelt so hoch wie bei den Frauen.

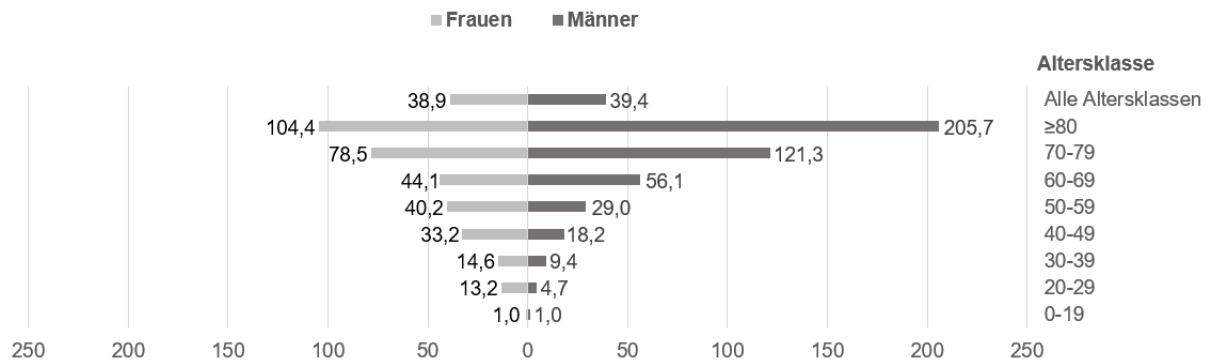


Abbildung 3-1: Punktprevalenz der MG pro 100.000 Personen auf Basis der AOK Plus-Studienpopulation nach Alter und Geschlecht am 31.12.2018

Quelle: modifiziert nach Mevius et al. 2023 (15)

Bei der Inzidenzrate zeigt sich ebenfalls eine mit zunehmendem Alter steigende Inzidenzrate bis zu einer maximalen Rate von 12,5/100.000 Frauen und 19,8/100.000 Männer in der Altersklasse zwischen 70 und 79 Jahren (Abbildung 3-2). Insgesamt ist die Inzidenzrate zwischen Frauen und Männern mit 5,1 bzw. 5,2/100.000 Personen vergleichbar. Bei der Verteilung nach Altersklasse zeigt sich wie bei der Prävalenz, dass in jüngeren Jahren eher Frauen an MG und mit zunehmendem Alter mehr Männer an MG erkranken.

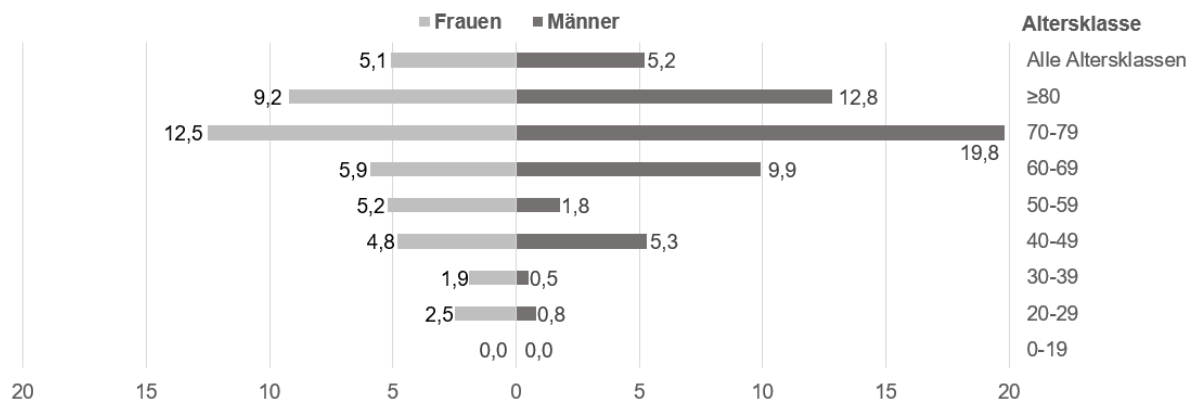


Abbildung 3-2: Inzidenz der MG pro 100.000 Personen auf Basis der AOK Plus-Studienpopulation nach Alter und Geschlecht im Jahr 2019

Quelle: modifiziert nach Mevius et al. 2023 (15)

GWQ-Auswertung

Für die alters- und geschlechtsspezifische Auswertung der GWQ-Datenbank zeigt sich insgesamt ein konsistentes Bild zu der AOK Plus-Auswertung.

Bei der Prävalenzrate zeigt sich eine mit zunehmendem Alter steigende Prävalenzrate bis zu einer maximalen Rate von 91,6/100.000 Frauen und 195,7/100.000 Männer in der Altersklasse ab 80 Jahren (Tabelle 3-5). Insgesamt liegt die altersadjustierte Prävalenzrate bei Männern geringfügig höher als bei Frauen mit 31,5 gegenüber 26,2 /100.000 Personen. Bei der Verteilung nach Altersklasse ist die Prävalenzrate bei Frauen bis in die Altersgruppe 40 bis 59 Jahre höher als bei Männern. Erst ab einem Alter von 60 Jahren steigt die Prävalenzrate bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich an und ist bei den über 80-jährigen Männern mehr als doppelt so hoch wie bei den Frauen.

Bei der Inzidenzrate zeigt sich ebenfalls eine mit zunehmendem Alter steigende Inzidenzrate bis zu einer maximalen Rate von 6,9/100.000 Frauen und 12,7/100.000 Männer in der Altersklasse ab 80 Jahren (Tabelle 3-5). Insgesamt liegt die altersadjustierte Inzidenzrate bei Männern geringfügig höher als bei Frauen mit 3,1 gegenüber 2,5/100.000 Personen. Bei der Verteilung nach Altersklasse zeigt sich wie bei der Prävalenz, dass in jüngeren Jahren eher Frauen an MG und mit zunehmendem Alter mehr Männer an MG erkranken.

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz pro 100.000 Personen nach Geschlecht und Altersklasse, GWQ-Daten

	0-17	18-39	40-59	60-79	80+	Gesamt	Gesamt, altersadj. auf Bevölkerung von 2011
Prävalenz (2011-2020)							
Frauen	0	10,3	22,5	47,6	91,6	20,5	26,2
Männer	0	3,8	17,2	88,3	195,7	23,9	31,5
Gesamt	0	7,0	19,8	68,1	135,3	22,2	29,6
Inzidenz (2011-2020)							
Frauen	0	1,1	1,7	5,3	6,9	1,9	2,5
Männer	0	0,6	1,9	9,3	12,7	2,4	3,1
Gesamt	0	0,8	1,8	7,3	9,3	2,1	2,8
Quelle: Wartmann et al. 2023 (52)							

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren stehen Daten aus der Vergangenheit über einen Zeitraum von zehn Jahren auf Basis der GWQ-Auswertung und

den Angaben von Westerberg et al. zur Verfügung (45, 52). In der AOK Plus-Auswertung wurden lediglich Angaben für das Jahr 2019 dargestellt. Da hierauf basierend keine zuverlässige Prognose für die nächsten Jahre erstellt werden kann, wird die AOK Plus-Auswertung im Folgenden vernachlässigt (15).

In der retrospektiven Betrachtung der GWQ-Daten zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz der MG über die letzten Jahre hinweg und eine im Gegensatz dazu nur tendenziell steigende Inzidenz. Demnach steigt die Prävalenz auf Basis der GWQ-Auswertung im Zeitraum 2011 bis 2020 von 15,7 auf 28,2 pro 100.000 Personen pro Jahr (52). Auch andere Publikationen wie Westerberg et al. berichten einen Anstieg der Prävalenz von 24,7 Fälle in 2006 auf 36,1 Fälle pro 100.000 Personen in 2016 (45). Mögliche Erklärungen für die Zunahme der Prävalenz in der Vergangenheit sind eine verbesserte Versorgung von MG-Patientinnen und -Patienten und eine Verbesserung der Therapielandschaft durch den Einsatz von neuen Wirkstoffen, was einen Anstieg der Lebenserwartung von MG-Patientinnen und -Patienten und somit eine Zunahme der prävalenten Fälle zur Folge hat (2).

Für die Entwicklung der Inzidenz der MG über die letzten Jahre zeigt sich hingegen lediglich ein leichter und uneinheitlicher Trend für eine Zunahme, die möglicherweise auf eine Verbesserung der Diagnosetechniken und somit einer höheren Diagnoserate zurückgeführt werden kann (2). Während Westerberg et al. einen leichten Anstieg der Inzidenz von 2,2 auf 2,9 Fälle pro 100.000 Personen pro Jahr im Zeitraum zwischen 2006 und 2016 berichtete, zeigt sich in der GWQ-Auswertung kein klarer Trend im Zeitraum 2011 bis 2020, sondern eine fluktuierende jährliche Inzidenz zwischen 1,5 und 2,5 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr (45, 52).

Da die MG eine chronische Erkrankung ist, ist insbesondere die Prävalenz von Bedeutung. Die Inzidenz wird daher für die nachfolgenden Berechnungen nicht weiter berücksichtigt. Hier kann davon ausgegangen werden, dass sich der Trend einer zunehmenden Prävalenz in den nächsten Jahren weiterhin deutlich abschwächen wird. Der Ansatz einer linearen Fortschreibung des Anstiegs der Prävalenz über die nächsten fünf Jahre wäre daher nicht korrekt.

Zusammenfassend wird eine annähernd stabile Prävalenz in den nächsten fünf Jahren angenommen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	192 bis 346	168 bis 302

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt kein G-BA Beschluss zur Größe der GKV-Zielpopulation bei MuSK-Antikörper-positiven gMG-Patientinnen und -Patienten vor. Daher legt UCB im Folgenden eine eigene Herleitung zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation vor.

Zur Quantifizierung der GKV-Zielpopulation für Rozanolixizumab stehen bisher nur sehr begrenzte Daten aus der Literatur zur Verfügung. Als publizierte Studie mit aktuellen Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der MG in Deutschland liegt die Auswertung der GWQ-Datenbank für die Jahre 2011 bis 2020 vor (52). Darüber hinaus liegen Angaben auf Basis einer Auswertung von Versichertendaten der AOK Plus vor, welche von UCB für die Herleitung der Zielpopulation in Auftrag gegeben wurde (15).

Die Zielpopulation wird im Folgenden sowohl auf Basis der GWQ-Auswertung sowie auf Basis der AOK Plus-Auswertung hergeleitet, um die Unsicherheit in der Datenlage abzubilden. Die Herleitung erfolgt ausschließlich auf Basis der Prävalenzdaten, da die Inzidenz bei der chronischen Erkrankung einer MG nur eine untergeordnete Rolle spielt und zu einer deutlichen Unterschätzung der Zielpopulation führen würde.

Methodik zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind (37).

Die Zielpopulation im vorliegenden Modul 3B umfasst entsprechend Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter MG, die ≥ 18 Jahre alt sind, eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen und MuSK-Antikörper-positiv sind.

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten im AWG erfolgte unter Berücksichtigung der im folgenden beschriebenen Selektionsschritte (Abbildung 3-3).

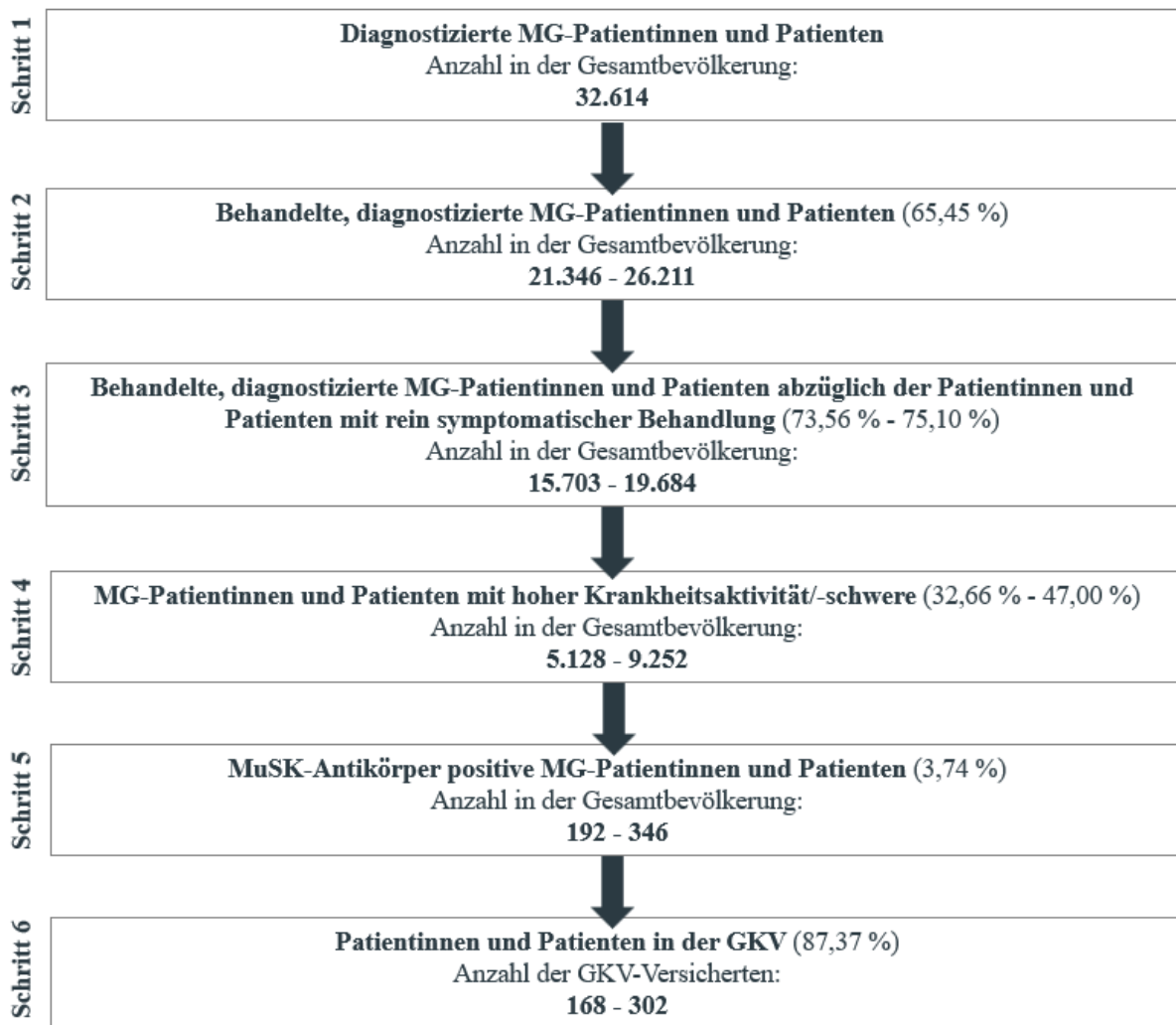


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation

Schritt 1: Anzahl der diagnostizierten MG-Patientinnen und -Patienten

Im ersten Schritt wird die Anzahl der diagnostizierten MG-Patientinnen und -Patienten bestimmt. Auf Basis der AOK Plus-Auswertung betrug die Prävalenz der MG zum 31. Dezember 2019 insgesamt 1.372 Patientinnen und Patienten (15, 53). Dies entspricht einer Prävalenzrate von 42,4 pro 100.000 Personen für das Jahr 2019 für die AOK Plus-Population bzw. von 39,3 pro 100.000 Personen pro Jahr auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet (15, 53). Auf die gesamte deutsche Bevölkerung von 83.167.000 Personen zum Stand

31. Dezember 2019 hochgerechnet entspricht dies in absoluten Zahlen 32.614 MG-Patientinnen und -Patienten (53).

Laut GWQ-Datenbank lag die MG-Prävalenzrate im Jahr 2020 bei 28,2 pro 100.000 Personen bzw. über den gesamten Zeitraum von 2011 bis 2020 bei 29,6 pro 100.000 Personen (52). In der GWQ-Auswertung wiesen von den insgesamt 2.741 MG-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren 2.317 Patientinnen und Patienten mindestens eine stationäre und/oder zwei ambulante MG-Diagnosen auf.

Schritt 2: Anzahl der behandelten, diagnostizierten MG-Patientinnen und -Patienten

Im zweiten Schritt werden die MG-Patientinnen und -Patienten identifiziert, die neben einer Diagnose auch eine MG-spezifische Behandlung erhielten. In der AOK Plus-Auswertung erhielten von den 32.614 diagnostizierten MG-Patientinnen und -Patienten hochgerechnet 21.346 Patientinnen und Patienten (65,45 %) eine MG-Therapie (53). Als MG-spezifische Behandlung wurden Pyridostigmin, Glukokortikoide, nicht-steroidale Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Cyclophosphamid), Biologika (Eculizumab, Rituximab), IVIG, Plasmaaustausch (Plasma Exchange, PLEX) und Immunadsorption definiert. Die Wirkstoffe Efgartigimod alfa, Ravulizumab und Zilucoplan waren zum Zeitpunkt der Studie noch nicht zugelassen und konnten daher nicht berücksichtigt werden.

In der GWQ-Auswertung erhielten von den insgesamt 2.317 Patientinnen und Patienten mit gesicherter MG-Diagnose 1.493 Patientinnen und Patienten (64,43 %) eine bestätigte Behandlung mit MG-spezifischer Medikation (52). Als MG-spezifische Behandlung wurden die gleichen Wirkstoffe bzw. nicht-medikamentösen Verfahren wie in der AOK Plus-Auswertung definiert und zusätzlich Patientinnen und Patienten, die beatmet wurden (mittels Intubation, maschinelle Beatmung oder Sauerstoffversorgung), berücksichtigt. Auf Basis der 31,5 diagnostizierten und behandelten MG-Patientinnen und -Patienten pro 100.000 Personen (auf Bevölkerung von 2019 altersadjustierte Rate) erhielten hochgerechnet auf die gesamte deutsche Bevölkerung von 83.167.000 Personen insgesamt 26.211 Patientinnen und Patienten eine MG-Behandlung.

Somit ergibt sich eine Spanne von 21.346 bis 26.211 diagnostizierten und behandelten MG-Patientinnen und -Patienten.

Schritt 3: Anzahl der behandelten, diagnostizierten MG-Patientinnen und -Patienten abzüglich der Patientinnen und Patienten mit rein symptomatischer Behandlung (Pyridostigmin)

Rozanolixizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie angewendet, d. h. gemäß DGN-Leitlinie bei Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere. Als Standardtherapie werden gemäß DGN-Leitlinie orale Glukokortikoide und/oder nicht-steroidale Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Cyclophosphamid) aufgeführt (2).

Zur Herleitung der Zielpopulation müssen daher im dritten Schritt diejenigen MG-Patientinnen und -Patienten herausgerechnet werden, die lediglich eine symptomatische, aber keine Standardtherapie erhalten haben. Als symptomatische Therapien führt die DGN-Leitlinie die Gruppe der AChEI auf, von denen Pyridostigmin die erste Wahl ist (2).

In der AOK Plus-Auswertung ist als symptomatische Therapie lediglich Pyridostigmin aufgeführt. Von den hochgerechneten 21.346 behandelten MG-Patientinnen und -Patienten in der AOK Plus-Auswertung erhielten hochgerechnet 5.643 Patientinnen und Patienten eine rein symptomatische Behandlung mit Pyridostigmin. Somit wurden alle übrigen 15.703 Patientinnen und Patienten in diesem Berechnungsschritt eingeschlossen, die eine Standardtherapie, eine intensiviertere Therapie mit Biologika oder eine Therapie in der myasthenen Krise bzw. krisenhaften Krankheitsverschlechterung mit IVIG, Plasmapherese oder Immunadsorption jeweils alleine oder in Kombination erhalten haben (53).

In der Auswertung der GWQ-Datenbank erhielten von den hochgerechneten 26.211 behandelten MG-Patientinnen und -Patienten ca. 75,1 %, d. h. 19.684 Patientinnen und Patienten, eine Behandlung mit einer Standardtherapie, wobei Patientinnen und Patienten mit einer ausschließlich symptomatischen Behandlung ausgeschlossen wurden (52).

Somit ergibt sich eine Spanne von 15.703 bis 19.684 behandelten MG-Patientinnen und -Patienten, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt wurden.

Schritt 4: Anteil der MG-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere

Rozanolixizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie bei MG-Patientinnen und -Patienten angewendet. Gemäß DGN-Leitlinie wird Rozanolixizumab daher bei Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere eingesetzt (2). Das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere wird für die vorliegende Berechnung anhand des patientenberichteten Endpunkts „MG-ADL“ operationalisiert.

In der Literatur gibt es keinen einheitlichen Schwellenwert für die Definition einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass in der Literatur für Patientinnen und Patienten, die eine Therapie zusätzlich zur Standardtherapie benötigen, unterschiedliche Formulierungen (z. B. Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitslast, refraktäre Patientinnen und Patienten, Patientinnen und Patienten mit unbefriedigendem Symptomzustand etc.) verwendet werden.

In der pivotalen Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab wurde ein Schwellenwert von MG-ADL ≥ 6 Punkte als Einschlusskriterium und Annäherung für Patientinnen und Patienten mit einer refraktären MG herangezogen (54). In anderen Publikationen wie der schwedischen Kohortenstudie Genes and Environment in Myasthenia Gravis (GEMG) wurden Patientinnen und Patienten mit einem unbefriedigenden Symptomzustand anhand eines Schwellenwert von MG-ADL ≥ 3 Punkten definiert (55).

Zur Berücksichtigung der Unsicherheit bei der Operationalisierung der MG-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere wird für die weitere Berechnung eine Spanne von ≥ 3 bis ≥ 6 Punkten herangezogen (22, 54, 55).

Als untere Grenze wird der Anteil der MG-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere gemäß MG-ADL ≥ 6 Punkte definiert und Angaben aus dem Deutschen Myasthenie-Register von 2023 herangezogen. In dem Deutschen Myasthenie-Register sind zum Stand 11. April 2023 ca. 2.160 Patientinnen und Patienten in 19 deutschen Zentren erfasst. Neben diagnostischen Kriterien wie z. B. MGFA-Krankheitsklassifikation und Laboranalytik werden im Deutschen Myasthenie-Register auch die Therapien und patientenberichtete Endpunkte wie der MG-ADL erhoben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere anhand eines MG-ADL ≥ 6 Punkte liegt bei 32,66 % (22).

Als obere Grenze wird der Anteil der MG-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere gemäß MG-ADL Wert ≥ 3 Punkte definiert und Angaben auf Basis der GEMG-Studie herangezogen. In der GEMG-Studie von November 2018 bis August 2019 wurde die Krankheitsschwere von 1.035 MG-Patientinnen und -Patienten anhand eines 106-Item Fragebogen einschließlich des MG-ADL erfasst. Insgesamt berichteten 47,00 % der MG-Patientinnen und -Patienten einen MG-ADL ≥ 3 Punkte (55).

Somit ergibt sich eine Spanne von 5.128 bis 9.252 MG-Patientinnen und -Patienten mit einer Therapie zusätzlich zur Standardtherapie, die eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen.

Schritt 5: Anteil der MuSK-Antikörper-positiven MG-Patientinnen und -Patienten

Rozanolixizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet, die MuSK-Antikörper-positiv sind. Der Anteil der MuSK-Antikörper-positiven MG-Patientinnen und -Patienten wird ebenfalls anhand der Daten des Deutschen Myasthenie-Registers bestimmt und liegt für das Erfassungsjahr 2022 bei 3,74 % (22).

Für die gesamte Zielpopulation ergibt sich somit eine Spanne von 192 bis 346 MuSK-Antikörper-positiven MG-Patientinnen und -Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen und daher eine Therapie zusätzlich zur Standardtherapie erhielten.

Schritt 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Jahr 2022 gab es 73.629.888 GKV-Versicherte bei einer Bevölkerung von 84.270.625 Personen (Stand 30. September 2022) (56, 57). Somit liegt der GKV-Anteil für das Jahr 2022 bei 87,37 %.

Für die GKV-Zielpopulation ergibt sich somit eine Spanne von 168 bis 302 MuSK-Antikörper-positiven MG-Patientinnen und -Patienten in der GKV, die eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen und daher eine Therapie zusätzlich zur Standardtherapie erhielten.

Ergebnis zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Deutschland

Die Zielpopulation im AWG umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter MG, eine hohe Krankheitsaktivität/ -schwere aufweisen und MuSK-Antikörper-positiv sind.

Die zur Herleitung der Zielpopulation relevanten Herleitungsschritte sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der entsprechenden Population sind in Tabelle 3-7 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2023

#	Berechnungsschritt	Minimum	Maximum	Quelle
1	Anzahl der MG-Patientinnen und -Patienten mit gesicherter Diagnose	32.614	- ^a	AOK Plus (53)
2	Anteil der behandelten MG-Patientinnen und -Patienten mit Diagnose	65,45 %	- ^a	AOK Plus (53)
	Anzahl der behandelten MG-Patientinnen und -Patienten mit Diagnose	21.346	26.211 ^a	Min: AOK Plus (53) Max: GWQ (52)
3	Anteil der behandelten MG-Patientinnen und -Patienten ohne rein symptomatische Behandlung	73,56 %	75,10 %	Min: AOK Plus (53) Max: GWQ (52)
	Anzahl der behandelten MG-Patientinnen und -Patienten ohne rein symptomatische Behandlung	15.703	19.684	
4	Anteil der MG-Patientinnen und -Patienten mit „hoher Krankheitsaktivität/ -schwere“	32,66 %	47,00 %	Min: MyaReg 2023 (22) Max: Petersson et al. 2021 (55)
	Anzahl der MG-Patientinnen und -Patienten mit „hoher Krankheitsaktivität/-schwere“	5.128	9.252	-
5	Anteil der MuSK-Antikörper-positiven MG-Patientinnen und -Patienten	3,74 %		MyaReg 2023 (22)
	Anzahl der MuSK-Antikörper-positiven MG-Patientinnen und -Patienten	192	346	-
6	Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,37 %		BMG 2022 (57) Destatis 2022 (56)
	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	168	302	-
^a Die Angaben in Wartmann et al. 2023 aus der GWQ-Datenbank beziehen sich auf behandelte, diagnostizierte MG-Patientinnen und -Patienten (Prävalenzrate der behandelten MG: 31,5 pro 100.000 Personen adjustiert auf die deutsche Bevölkerung in 2019, bezogen auf 83.167.000 Einwohner in 2019). Quelle: Eigene Berechnung (58)				

Diskussion der methodischen und sonstigen Limitationen der Herleitung

Zur Herleitung der Anzahl an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter MG, die ≥ 18 Jahre alt sind, eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen und MuSK-Antikörper-positiv sind, wurden für die einzelnen Berechnungsschritte unterschiedliche Quellen zugrunde gelegt. Zur Identifikation der Grundgesamtheit an Patientinnen und Patienten, die eine diagnostizierte MG haben und eine Behandlung für MG erhalten, wurden zwei Kassendatenanalysen (AOK Plus-Datenbank und GWQ-Datenbank) zugrunde gelegt.

Die retrospektive Kohortenstudie der AOK Plus Krankenkasse wurde auf Basis von anonymisierten Versichertendaten durchgeführt. Da der AOK Plus-Datensatz nur zwei Bundesländer abdeckt, kann eine regionale Verzerrung der Studie nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es gilt jedoch als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten der AOK Plus auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind (15, 59–61). Des Weiteren wurde die Prävalenz alters- und geschlechtsadjustiert auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert (15, 53). Daher beruht die Herleitung auf einer validen und bereits anerkannten Methode. Die Diagnose von MG-Patientinnen und -Patienten wurde anhand der MG-Diagnosecodes G70.0 gemäß ICD-10 gestellt, wobei im stationären Bereich nur MG-Diagnosen erfasst wurden, welche die Hauptdiagnose darstellten. In den Daten wurden keine Informationen über den Antikörperstatus oder den Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt. Somit kann es zu einer leichten Unsicherheit in der Anzahl der diagnostizierten Patientinnen und Patienten auf Basis der AOK Plus-Daten kommen. Bei der Identifizierung der behandelten Patientinnen und Patienten, die tatsächlich aufgrund einer MG behandelt werden, ist in der Zuordnung bei manchen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide und nicht-steroidale Immunsuppressiva) unklar, ob diese tatsächlich für die MG oder für Begleiterkrankungen gegeben wurden. Die Angaben zu den behandelten MG-Patientinnen und -Patienten sind daher tendenziell überschätzt. Patientinnen und Patienten, die lediglich eine symptomatische, aber keine verlaufsmodifizierende Behandlung erhielten, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Da in der AOK Plus-Analyse lediglich Pyridostigmin als Vertreter einer symptomatischen Therapie erfasst wurde, kann es sein, dass der Anteil der ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten unterschätzt ist.

Die retrospektive Kohortenstudie der GWQ wurde ebenfalls auf Basis von anonymisierten Versichertendaten durchgeführt. Die Repräsentativität der Kohorte für die Gesamtbevölkerung in Deutschland ist möglicherweise eingeschränkt, da in den Daten überproportional viele jüngere, gesündere Menschen erfasst sind. Somit ist die Prävalenz der MG-Patientinnen und -Patienten auf Basis der GWQ-Daten möglicherweise unterschätzt. Voraussetzung für den Einschluss an behandelten MG-Patientinnen und -Patienten waren Verschreibungen in mindestens vier verschiedenen Quartalen, was möglicherweise eine Unterschätzung der Anzahl der tatsächlich behandelten Patientinnen und Patienten darstellt. Dieses Vorgehen wurde von Wartmann et al. gewählt, um den Einschluss von Patientinnen und Patienten zu vermeiden, die im Datensatz falsch klassifiziert wurden, sodass eine Überschätzung der Prävalenzrate vermieden wird (52).

Zur Erfassung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere wurde als Annäherung ein MG-ADL Wert von ≥ 3 bis ≥ 6 Punkten definiert. Aufgrund der Unsicherheiten in diesem Berechnungsschritt wurde eine Spanne angesetzt.

Zur Erfassung der Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind, wurden Daten des Deutschen Myasthenie-Registers herangezogen. Da für nahezu alle Patientinnen und Patienten der Antikörperstatus erfasst wurde, wird davon ausgegangen, dass die ermittelten Anteile in der Größenordnung repräsentativ und ohne Verzerrung sind. Mögliche Unsicherheiten in den einzelnen Berechnungsschritten wurden anhand einer Spanne abgebildet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	Erheblich	168 bis 302

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation im AWG von Rozanolixizumab.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2) wurden Übersichts- und Originalartikel sowie Fachliteratur mittels einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen identifiziert. Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen.

Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Die Bestimmung der Größe der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) erfolgte auf Basis von GKV-Versichertendaten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res* 2016; 5(k. A.):1513. doi: 10.12688/f1000research.8206.1.
2. Wiendl H, Meisel A, Keller CW, Hoffmann S. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
3. Jacob S. Refractory Myasthenia Gravis – Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets. *European Neurological Review* 2018; 13(1):18. doi: 10.17925/ENR.2018.13.1.18.
4. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; 55(1):16–23. doi: 10.1212/wnl.55.1.16.
5. Catalin J, Silviana J, Claudia B. Clinical Presentation of Myasthenia Gravis; 2020 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://www.intechopen.com/chapters/67324>.
6. Nadali J, Ghavampour N, Beiranvand F, Maleki Takhtegahi M, Heidari ME, Salarvand S et al. Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2022; 13(1):e2840. doi: 10.1002/brb3.2840.
7. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94(3):e299-e313. doi: 10.1212/WNL.00000000000008688.
8. Ruiter AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2020; 30(8):631–9. doi: 10.1016/j.nmd.2020.06.010.
9. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav* 2016; 6(10):e00538. doi: 10.1002/brb3.538.
10. Andersen LK, Aadahl M, Vissing J. Fatigue, physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2021; 31(8):716–25. doi: 10.1016/j.nmd.2021.05.007.
11. Duan L, Rao X, Sigdel KR. Regulation of Inflammation in Autoimmune Disease. *J Immunol Res* 2019; 2019(k. A.):7403796. doi: 10.1155/2019/7403796.

12. Huda R. Inflammation and autoimmune myasthenia gravis. *Front Immunol* 2023; 14(k. A.):1110499. doi: 10.3389/fimmu.2023.1110499.
13. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3):408–18. doi: 10.1111/cei.12217.
14. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12(k. A.):1-16. doi: 10.1177/1756286419832242.
15. Mevius A, Jöres L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord* 2023; 33(4):324–33. doi: 10.1016/j.nmd.2023.02.002.
16. Eliassen A, Dalhoff KP, Horwitz H. Neurological diseases and risk of suicide attempt: a case-control study. *J Neurol* 2018; 265(6):1303–9. doi: 10.1007/s00415-018-8837-4.
17. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol* 2022; 269(6):3050–63. doi: 10.1007/s00415-021-10891-1.
18. Frost A, Svendsen ML, Rahbek J, Stapelfeldt CM, Nielsen CV, Lund T. Labour market participation and sick leave among patients diagnosed with myasthenia gravis in Denmark 1997-2011: a Danish nationwide cohort study. *BMC Neurol* 2016; 16(1):224. doi: 10.1186/s12883-016-0757-2.
19. Guastafierro E, Tramacere I, Toppo C, Leonardi M, Mantegazza R, Bonanno S et al. Employment in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2020; 54(4):304–12. doi: 10.1159/000506310.
20. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8(129):2–10. doi: 10.1186/1477-7525-8-129.
21. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøslev T, Jakobsen J, Johnsen SP et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve* 2016; 53(1):73–7. doi: 10.1002/mus.24697.
22. Deutsches Myasthenie Register. Auswertung zum Myasthenieregister für die Erfassungsjahre 2021/2022 [Data on File]; 2023.
23. Blaes F. Diagnostik der Myasthenia gravis. *Aktuelle Neurologie (Akt Neurol)* 2018; 45(04):249–52. doi: 10.1055/s-0043-122598.
24. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
25. Hong Y, Zisimopoulou P, Trakas N, Karagiorgou K, Stergiou C, Skeie GO et al. Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients. *Eur J Neurol* 2017; 24(6):844–50. doi: 10.1111/ene.13300.

26. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999; 52(7):1487–9. doi: 10.1212/wnl.52.7.1487.
27. Howard JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412(1):113–28. doi: 10.1111/nyas.13522.
28. Bernard V, Girard E, Hrabovska A, Camp S, Taylor P, Plaud B et al. Distinct localization of collagen Q and PRiMA forms of acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46(1):272–81. doi: 10.1016/j.mcn.2010.09.010.
29. Ruegg MA, Bixby JL. Agrin orchestrates synaptic differentiation at the vertebrate neuromuscular junction. *Trends Neurosci* 1998; 21(1):22–7. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01154-5.
30. Barik A, Lu Y, Sathyamurthy A, Bowman A, Shen C, Li L et al. LRP4 is critical for neuromuscular junction maintenance. *J Neurosci* 2014; 34(42):13892–905. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1733-14.2014.
31. Wolfe GI, Ward ES, Haard H de, Ulrichs P, Mozaffar T, Pasnoor M et al. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2021; 430(k. A.):1–10. doi: 10.1016/j.jns.2021.118074.
32. Gilhus NE. Myasthenia Gravis: Review. *N Engl J Med* 2016; 375(26):2570–81. doi: 10.1056/NEJMr1602678.
33. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016; 263(8):1473–94. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z.
34. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* 2017; 9(414):1-12. doi: 10.1126/scitranslmed.aan1208.
35. Gable KL, Guptill JT. Antagonism of the Neonatal Fc Receptor as an Emerging Treatment for Myasthenia Gravis. *Front Immunol* 2020; 10(k. A.):3052. doi: 10.3389/fimmu.2019.03052.
36. Paul-Ehrlich-Institut. Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts Stand 27.09.2023; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/klinische-pruefung/liste-haertefallprogramme.pdf?__blob=publicationFile&v=8.
37. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand der Fachinformation Januar 2024 [Data on File]; 2024.
38. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; 10(k. A.):46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46.

39. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazeminia M, Fatahian R, Mohammadi P et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 2021; 19(1):516. doi: 10.1186/s12967-021-03185-7.
40. Deenen JCW, Horlings CGC, Verschuuren JJGM, Verbeek ALM, van Engelen BGM. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(1):73–85.
41. Bubuioc A-M, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life* 2021; 14(1):7–16. doi: 10.25122/jml-2020-0145.
42. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21(2):176–88. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00297-0.
43. McGrogan A, Sneddon S, Vries CS de. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010; 34(3):171–83. doi: 10.1159/000279334.
44. Carey IM, Banchoff E, Nirmalanathan N, Harris T, DeWilde S, Chaudhry UAR et al. Prevalence and incidence of neuromuscular conditions in the UK between 2000 and 2019: A retrospective study using primary care data. *PLoS One* 2021; 16(12):e0261983. doi: 10.1371/journal.pone.0261983.
45. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. *Brain Behav* 2020; 10(11):e01819. doi: 10.1002/brb3.1819.
46. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014; 0(198):26–31. doi: 10.1111/ane.12233.
47. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015. *Neuroepidemiology* 2018; 50(3-4):153–9. doi: 10.1159/000487886.
48. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve* 2016; 54(3):413–21. doi: 10.1002/mus.25068.
49. Zieda A, Ravina K, Glazere I, Pelcere L, Naudina MS, Liepina L et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *Eur J Neurol* 2018; 25(3):519–26. doi: 10.1111/ene.13535.
50. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 2015; 277(5):594–604. doi: 10.1111/joim.12310.
51. Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology* 2021; 55(1):62–9. doi: 10.1159/000512973.

52. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T, Nelke C, Deiters B, Volmer T. Incidence, prevalence, hospitalization rates and treatment patterns in myasthenia gravis: A 10-year real-world data analysis of German claims data. *Neuroepidemiology* 2023; 57(2):121–8. doi: 10.1159/000529583.
53. Ingress-Health HWM GmbH. Epidemiology and Treatment of Myasthenia gravis: A retrospective study using insurance claims data in Germany [Data on File]; 2023.
54. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ravulizumab (Ultomiris®) Modul 4 A - Generalisierte Myasthenia gravis: Stand: 17.10.2022; 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6209/2022_10_17_Modul4A_Ravulizumab.pdf.
55. Petersson M, Feresiadou A, Jons D, Ilinca A, Lundin F, Johansson R et al. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. *Neurology* 2021; 97(14):e1382-91. doi: 10.1212/WNL.00000000000012604.
56. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen); 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
57. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022; 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
58. UCB Pharma GmbH. Berechnungen zur Anzahl der MuSK-Antikörper-positiven gMG Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Deutschland [Data on File]; 2023.
59. Ghiani M, Mueller S, Maywald U, Wilke T. Hospitalized with stroke at the weekend: Higher cost and risk of early death? *Int J Stroke* 2022; 17(1):67–76. doi: 10.1177/1747493021992597.
60. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci* 2017; 15:Doc09. doi: 10.3205/000250.
61. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1):260. doi: 10.1186/s12885-020-06738-z.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	<u>zyklisch:</u> einmal wöchentlich s.c. in einem 6-Wochen Zyklus	1 bis 5,2	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Rozanolixizumab wurden der Fachinformation entnommen (1). Rozanolixizumab wird als subkutane Infusion einmal wöchentlich über einen Behandlungszyklus von sechs Wochen gegeben. Nachfolgende Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung verabreicht. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Rozanolixizumab hatten die meisten Patientinnen und Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4 bis 13 Wochen zwischen den Behandlungszyklen (1). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten 1 bis 5,2 Behandlungszyklen mit Rozanolixizumab pro Jahr erhalten. Auf Basis von Daten aus Open-Label-Extensionsstudien wurde gezeigt, dass die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 17,8 Infusionen pro Jahr erhalten haben (2, 3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	zyklisch: einmal wöchentlich s.c. in einem 6-Wochen Zyklus	6 bis 31,2
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	-	-	-
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten	6 bis 31,2	560 mg (2 Durchstechflaschen à 280 mg)	2*280 mg*6 = 3.360 mg bis

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörperpositiv sind			$2 \cdot 280 \text{ mg} \cdot 31,2 = 17.472 \text{ mg}$
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen des Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. Patient für Rozanolixizumab basieren auf der Fachinformation (1). Alle Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (4).

Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2017 für Erwachsene ein mittleres Körpergewicht von 77 kg zugrunde (5). Daher werden im Folgenden der Jahresverbrauch und die Jahrestherapiekosten für einen Patienten mit 77 kg dargestellt. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch für Rozanolixizumab für einen Patienten mit 77 kg von 3.360 mg bis 17.472 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	RYSTIGGO® 140 mg/ml, Injektionslösung, 2-ml-Durchstechflasche à 280 mg (1 Stück) PZN: 18227247 AVP: 10.415,62 €	9.822,07 € [2,00 € ^a ; 591,55 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	-	-
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Darstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels bezieht sich auf den Zeitpunkt des Inverkehrbringens. Für die Berechnung der Kosten pro Packung des zu bewertenden Arzneimittels wurden die wirtschaftlichsten Packungen bzw. Packungskombinationen in den erforderlichen Wirkstärken ausgewählt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenabgabepreis abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Alle Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (4).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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 (6). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. In der Folge werden für Rozanolixizumab keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörperpositiv sind	keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörperpositiv sind	117.864,84 € bis 612.897,17 €	-	-	117.864,84 € bis 612.897,17 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Obgleich Rozanolixizumab sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich eingesetzt werden kann, erwartet UCB den überwiegenden Einsatz von Rozanolixizumab im ambulanten Bereich. In jedem Fall muss der Einsatz durch entsprechendes medizinisches Fachpersonal erfolgen (1).

Raten an Therapieabbrüchen

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG unter einer Therapie mit Rozanolixizumab im deutschen Versorgungsalltag liegen noch nicht vor.

Kontraindikationen

Rozanolixizumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (1).

Patientenpräferenzen

Rozanolixizumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für MuSK-Antikörper-positive gMG-Patientinnen und Patienten. Zudem erfolgt die Applikation von Rozanolixizumab über eine kurze (< 15 Minuten) subkutane Infusion durch medizinisches Fachpersonal, die einmal wöchentlich in einem sechswöchigen Zyklus gegeben wird. Die Möglichkeit der ambulanten Anwendung, auch in niedergelassenen (Facharzt-)Praxen statt in Infusionszentren, und die kurze Infusionsdauer kann die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessern.

Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen

Rozanolixizumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für MuSK-Antikörper-positive gMG-Patientinnen und Patienten. Es kann daher angenommen werden, dass in der Zukunft ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) mit Rozanolixizumab behandelt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass ein beträchtlicher Anteil der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit Rozanolixizumab behandelt werden wird. Dennoch würde eine Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV darstellen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Rozanolixizumab nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden der Rozanolixizumab Fachinformation entnommen (1).

Die Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® zum Apothekenabgabepreis und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens von Rozanolixizumab berechnet (4).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand der Fachinformation Januar 2024 [Data on File]; 2024.
2. 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. 26th World Congress of Neurology 2023:Abstract 1841.
3. Vissing J, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S et al. Rozanolixizumab responder and minimal symptom expression rates in generalised MG: Pooled Phase 3 and extension studies. 9th Congress of the European Academy of Neurology 2023:Poster EPO-412.
4. UCB Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Rozanolixizumab [Data on File]; 2024.

5. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017; 2018 [Stand: 20.02.2024]. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
6. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Rystiggo (rozanolixizumab) - Treatment of myasthenia gravis - EU/3/20/2272; 2024 [Stand: 27.02.2024]. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/rystiggo-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiet

Rystiggo® 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.

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Rystiggo® weist keine besonderen Anforderungen auf.

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 3-17 zeigt die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis von Rozanolixizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten.

Tabelle 3-17: 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.

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 ($eGFR > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Rozanolixizumab in den FcRn-Recycling-Mechanismus von Immunglobulin G (IgG) eingreift, wird erwartet, dass die Serumkonzentrationen von IgG-basierten Arzneimitteln (z. B. monoklonalen Antikörpern und intravenösem Immunglobulin [IVIg]) und Fc-Peptid-Fusionsproteinen verringert werden, wenn diese gleichzeitig oder innerhalb von 2 Wochen nach der Anwendung von Rozanolixizumab angewendet werden. Es wird empfohlen, diese Behandlungen 2 Wochen nach der Anwendung von Rozanolixizumab einzuleiten und bei gleichzeitiger Anwendung auf eine abgeschwächte Wirksamkeit dieser Arzneimittel zu überwachen.

Die Behandlung mit i.v. (intravenös) oder s.c. (subkutan) verabreichten Immunglobulinen, PLEX/Plasmapherese oder Immunadsorption kann die zirkulierenden Konzentrationen von Rozanolixizumab senken.

Die Impfung während der Behandlung mit Rozanolixizumab wurde nicht untersucht und das Ansprechen auf einen Impfstoff ist unbekannt. Da Rozanolixizumab eine Reduktion der IgG-Spiegel verursacht, wird eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Rozanolixizumab nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rozanolixizumab bei Schwangeren vor. In Tierstudien wiesen Nachkommen von behandelten Muttertieren bei der Geburt sehr niedrige IgG-Spiegel auf, wie bei dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Rozanolixizumab zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Tierexperimentelle Studien ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Die Behandlung von schwangeren Frauen mit Rozanolixizumab sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Da erwartet wird, dass Rozanolixizumab die mütterlichen Antikörperspiegel senkt und auch die Übertragung von mütterlichen Antikörpern auf den Fötus hemmt, wird mit einer Verringerung des Nestschutzes beim Neugeborenen gerechnet. Daher sollten Risiken und Nutzen der Anwendung von Lebendimpfstoffen/attenuierten Lebendimpfstoffen an Säuglingen, die *in utero* Rozanolixizumab ausgesetzt waren, abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Unterabschnitt „Impfung“).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rozanolixizumab in die Muttermilch übergeht. Da maternales IgG bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht, was bald darauf nur noch in geringen Konzentrationen geschieht, kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach könnte die Anwendung von Rozanolixizumab während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Fertilität

Die Wirkung von Rozanolixizumab auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rozanolixizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation sollte die Behandlung mit Rystiggo® von medizinischen Fachkräften eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahren sind.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind“ sind im Annex IID der Produktinformation zu Rystiggo® aufgeführt (1) :

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken des RMP findet sich in Tabelle 3-18 und eine Übersicht über die Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten bei der Anwendung von Rozanolixizumab in Tabelle 3-19 (2).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Aseptische Meningitis
Wichtige potenzielle Risiken	Schwerwiegende Infektionen
Fehlende Informationen	Anwendung während der Schwangerschaft, Langzeit-Sicherheit

Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Aseptische Meningitis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: MG0027: nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Studie MG00007
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

	Keine	MG0027: nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Studie MG00007
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.6 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: MG0027: nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Studie
Langzeit-Sicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.2 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: MG0027: nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Studie MG00007

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation und der Packungsbeilage sowie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produkt- und der Fachinformation von Rystiggo® (Stand: Januar/2024) entnommen (1–3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand der Fachinformation Januar 2024 [Data on File]; 2024.
2. UCB Pharma GmbH. EU-Risk Management Plan for Rozanolixizumab: 140MG/ML, Solution for Injection; 2023 [Stand: 27.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rystiggo-epar-risk-management-plan_en.pdf.
3. UCB Pharma GmbH. EPAR-Produktinformation zu Rystiggo® (Rozanolixizumab) [Data on File]; 2024 [Stand: 27.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_de.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlung für Injektions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	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 S. 1, Abschnitt 4.2	ja
2	Aseptische Meningitis	Treten Symptome auf, die auf eine aseptische Meningitis hindeuten (Kopfschmerzen, Fieber, Nackensteifheit, Übelkeit, Erbrechen), müssen Diagnosestellung und Behandlung gemäß Versorgungsstandard erfolgen. S. 1, Abschnitt 4.4	ja

3	Infektionen	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. S. 2, Abschnitt 4.4	nein
4	Überwachung auf Überempfindlichkeitsreaktionen	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), muss die Rozanolixizumab-Infusion abgebrochen werden und bei Bedarf sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. S. 2, Abschnitt 4.4	ja
	Impfung	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. S. 2, Abschnitt 4.4	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Januar 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Die in Tabelle 3-20 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 4. Quartal 2023 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand der Fachinformation Januar 2024 [Data on File]; 2024.
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2023; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2023_g_ltig_ab_18.12.2023.pdf.