

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Rozanolixizumab

Dossierbewertung vom 3. Juni 2024

Datum des Amendments: 25. Juli 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU.....	6
4 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	7
4.1 Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind.....	7
4.1.1 Morbidität.....	7
4.1.2 Lebensqualität	10
4.1.3 Diskussion	10
4.2 Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	12
4.2.1 Morbidität.....	15
4.2.2 Lebensqualität	16
4.2.3 Sicherheit	16
4.2.4 Diskussion	17
5 Zusammenfassung.....	18
Referenzen	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten	6
Tabelle 2: Baseline-Werte des MG-ADL nach historischem Autoantikörperstatus; Studie MG0003	7
Tabelle 3: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	7
Tabelle 4: Baseline-Werte des MG Symptoms PRO in der Gesamtpopulation (AChR+ und MuSK+) und nach historischem Autoantikörperstaus in der MuSK-Teilpopulation; Studie MG0003	8
Tabelle 5: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	8
Tabelle 6: Baseline-Werte der EQ-5D-VAS in der Gesamtpopulation und der MuSK-Teilpopulation nach historischen Autoantikörperstatus; Studie MG0003.....	9
Tabelle 7: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	9
Tabelle 8: Baseline-Werte des MG-QoL15r in der Gesamtpopulation und der MuSK-Teilpopulation nach historischen Autoantikörperstatus; Studie MG0003.....	10
Tabelle 9: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	10
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)	12
Tabelle 11: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)	15
Tabelle 12: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)	15
Tabelle 13: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)	16
Tabelle 14: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)	16
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation nach IVRS-Randomisierung).....	16

Abkürzungsverzeichnis

AChR	Acetylcholin-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
MG Symptoms PRO	Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor) oder Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosin-kinase) sind.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. März 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Phase-III-Studie MG0003 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte, adaptive Phase-III-Studie mit drei parallelen Behandlungsgruppen im 1:1:1-Zuteilungsverhältnis bei an gMG erkrankten Personen mit moderaten bis schweren Symptomen (MGFA II–IVa).

Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung reichte der pU Auswertungen zur logistischen Regression ohne den präspezifizierten Baseline-Wert als Kovariate ein sowie Auswertungen zur Teilpopulation der Erwachsenen mit positivem Anti-MuSK-Antikörperstatus auf Basis des historischen Antikörperstatus. Für das Stellungnahmeverfahren wurden Auswertungen vorgelegt, die den Baseline-Wert in der logistischen Regression in der Gesamtpopulation berücksichtigen sowie die Auswertungen zur Teilpopulation auf Basis ihrer randomisierten Behandlungszuweisung.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Bewertung der nachgereichten Auswertungen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 24.06.2024 durch den pU nachgereichten Unterlagen zur Gesamtpopulation, welche für Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, herangezogen wird und die Teilpopulation, welche sich auf Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind beziehen, bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Rozanolixizumab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

Schriftliche Stellungnahme des pU vom 24.06.2024,

- Herstellerdossier [2,3]
- Studienbericht MG0003 [1]
- Schriftliche Stellungnahme des pU [6]
- Auswertungen zur Gesamtpopulation [4]
- Auswertungen zur MuSK-Teilpopulation [5]

3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten

Endpunktkategorie	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 24.06.2024	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 03.06.2024
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Modelle zur logistischen Regression zu den Endpunkten „MG-ADL“, „MG Symptoms PRO“ und „EQ-5D-VAS“ unter Berücksichtigung des Baseline-Werts als dichotomisierte oder kontinuierliche Variable. • Auswertungen der Teilpopulation in der Population nach IVRS-Randomisierung und MuSK-Antikörperstatus zu Baseline. 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertungen ohne Berücksichtigung des Baseline-Werts. • Auswertungen der MuSK-Teilpopulation basierend auf dem historischen Antikörperstatus.
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertungen zum MG-QoL15r unter Berücksichtigung des Baseline-Werts als kontinuierliche Variable. • Auswertungen der Teilpopulation in der Population nach IVRS-Randomisierung und MuSK-Antikörperstatus zu Baseline. 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertungen ohne Berücksichtigung des Baseline-Werts. • Auswertungen der MuSK-Teilpopulation basierend auf dem historischen Antikörperstatus.
Sicherheit	Übersicht der UE bis Visite 14 (Studienende) in der Population nach IVRS-Randomisierung und MuSK-Antikörperstatus zu Baseline.	Übersicht der UE bis Visite 14 (Studienende) in der MuSK-Teilpopulation basierend auf dem historischen Antikörperstatus.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; IVRS: Interactive Voice Response System; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; UE: Unerwünschte Ereignisse.

4 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

4.1 Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

4.1.1 Morbidität

MG-ADL

Im Folgenden werden die Baseline-Werte des historischen Biomarkerstatus der AChR⁺- und MuSK⁺-Population dargestellt.

Tabelle 2: Baseline-Werte des MG-ADL nach historischem Autoantikörperstatus; Studie MG0003

Studie MG0003 MG-ADL ¹⁾	Rozanolixizumab AChR+ N = 60	Placebo AChR+ N = 59	Rozanolixizumab MuSK+ N = 5	Placebo MuSK+ N = 8
<i>Baseline</i>				
MW (SD)	8,0 (3,6)	8,45 (3,39)	11,00 (3,54)	8,75 (3,69)
Median (min; max)	7,0 (3,0; 18,0)	8,0 (3,0; 16,0)	12,0 (6,0; 15,0)	9,0 (3,0; 14,0)

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Die Auswertung des MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) basiert auf der Intention-to-Treat (ITT)-Population nach Randomisierung.

Tabelle 3: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG-ADL-Scores ¹⁾ um ≥ 4 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	30 (45,5)	10 (14,9)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	3,35 [1,80; 6,23]; < 0,001	

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariaten „Behandlung“ und „MG-ADL zu Baseline“ (\leq Median; $>$ Median) sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

MG Symptoms PRO

Tabelle 4: Baseline-Werte des MG Symptoms PRO in der Gesamtpopulation (AChR+ und MuSK+) und nach historischem Autoantikörperstatus in der MuSK-Teilpopulation; Studie MG0003

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) MG Symptoms PRO	Rozanolixizumab Gesamt N = 66	Placebo Gesamt N = 67	Rozanolixizumab MuSK+ N = 5	Placebo MuSK+ N = 8
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“¹⁾				
<i>Baseline</i>				
MW (SD)	46,25 (27,43)	44,28 (23,25)	71,67 (10,83)	50,35 (30,15)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Domäne „Physische Müdigkeit“¹⁾				
<i>Baseline</i>				
MW (SD)	49,49 (28,86)	49,35 (24,16)	56,67 (28,67)	51,88 (21,99)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Domäne „Bulbäre Symptome“¹⁾				
<i>Baseline</i>				
MW (SD)	26,72 (22,01)	25,32(21,51)	53,33 (16,83)	47,92 (31,27)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Domäne „Respiratorische Symptome“¹⁾				
<i>Baseline</i>				
MW (SD)	31,48 (27,74)	28,36 (27,78)	42,22 (29,81)	47,22 (30,14)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Domäne „Okulare Symptome“¹⁾				
<i>Baseline</i>				
MW (SD)	30,10 (21,79)	37,41 (25,77)	49,33 (18,01)	45,00 (24,10)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; k. A.: keine Angabe; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Tabelle 5: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	34 (51,5)	19 (28,4)
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,81 [1,18; 2,80]; 0,007	
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	31 (47,0)	26 (38,8)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,19 [0,80; 1,77]; 0,395	
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	34 (51,5)	16 (23,9)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ⁴⁾	2,05 [1,26; 3,34]; 0,004	

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	25 (37,9)	17 (25,4)
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	Modell nicht konvergiert ⁵⁾	
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	20 (30,3)	11 (16,4)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ⁴⁾	2,17 [1,13; 4,14]; 0,019	

¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariaten „Behandlung“ und „MG Symptoms PRO zu Baseline“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).

³⁾ Verwendung des Faktors „MG Symptome PRO zu Baseline“ (\leq Median; $>$ Median) in der logistischen Regression.

⁴⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

⁵⁾ Unter Einbezug des Baseline-Werts konnte kein Parameterschätzer unabhängig von der Skalierung (dichotom oder kontinuierlich) abgeleitet werden.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

EQ-5D-VAS

Tabelle 6: Baseline-Werte der EQ-5D-VAS in der Gesamtpopulation und der MuSK-Teilpopulation nach historischen Autoantikörperstatus; Studie MG0003

Studie MG0003 EQ-5D-VAS ¹⁾	Rozanolixizumab Gesamtpopulation N = 66	Placebo Gesamtpopulation N = 67	Rozanolixizumab MuSK+ N = 5	Placebo MuSK+ N = 8
Baseline MW (SD) Median (min; max)	57,78 (16,51) k. A.	54,36 (19,20) k. A.	57,00 (14,83) k. A.	68,38 (15,53) k. A.

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit einem besseren Gesundheitszustand.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; k. A.: keine Angabe; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Tabelle 7: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung der EQ-5D-VAS ¹⁾ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	26 (39,4)	19 (28,4)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,41 [0,90; 2,20] 0,138	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariaten „Behandlung“ und „EQ-5D-VAS“ (\leq Median; $>$ Median) sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

4.1.2 Lebensqualität

MG-QoL15r

Tabelle 8: Baseline-Werte des MG-QoL15r in der Gesamtpopulation und der MuSK-Teilpopulation nach historischen Autoantikörperstatus; Studie MG0003

Studie MG0003 MG-QoL15r ¹⁾	Rozanolixizumab Gesamtpopulation N = 66	Placebo Gesamtpopulation N = 67	Rozanolixizumab MuSK+ N = 5	Placebo MuSK+ N = 8
<i>Baseline</i>				
MW (SD)	15,67 (7,65)	15,03 (6,35)	18,20 (8,20)	16,50 (5,32)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Tabelle 9: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG-QoL15r ¹⁾ um ≥ 5 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	31 (47,0)	12 (17,9)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	2,58 [1,46; 4,56]; 0,001	

¹⁾ Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariaten „Behandlung“ und „MG-QoL15r zu Baseline“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

4.1.3 Diskussion

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pU Unterlagen nach, die die Baseline-Werte des jeweiligen Instruments in der Durchführung der (stratifizierten) logistischen Regression als Variable berücksichtigen. Der Grund für die kurze randomisierte Behandlungs- (43 Tage) und Beobachtungsdauer (Tag 99) konnte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht geklärt werden.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens in der AChR⁺-Population legt der pU Auswertungen in einer Gesamtpopulation vor und verweist auf das aktuelle Methodenpapier 7.0 des IQWiG und die gültige 80%-Grenze in Bezug auf die Kriterien zum Einschluss von Studien. Auf Basis der vorliegenden Informationen scheinen wesentliche Unterschiede im Krankheitsverlauf der Erkrankung, der Erkrankungslast zu Baseline und der Wirkung der Intervention zwischen den beiden Antikörper-Populationen vorzuliegen, sodass ein Effektschätzer für eine Gesamtpopulation womöglich nicht den zu untersuchenden Effekt der Intervention in der AChR⁺-Teilpopulation unverzerrt abbildet. Somit scheint die formale Anwendung dieser 80%-Grenze auf die vorliegende Fragestellung nicht anwendbar.

Der Median sowie das Minimum und das Maximum konnten weiterhin nicht in den Studienunterlagen für den MG Symptoms PRO (Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome) identifiziert werden. Bei der Betrachtung von Mittelwerten der Gesamtpopulation muss beachtet werden, dass diese durch die numerisch höhere Symptomlast in der Teilpopulation der MuSK⁺-Populationen in allen Domänen verzerrt sein könnten. Die Standardabweichung des Mittelwerts deutet auf eine größere Streuung in den Baseline-Werten hin, welches sich auf Basis der vorliegenden Informationen als Heterogenität der Gesamtpopulation in der interindividuellen Symptomlast deuten lässt.

Das präspezifizierte Modell zur stratifizierten logistischen Regression unter Einbezug der Baseline-Werte als kontinuierliche Variable konnte nicht in allen Domänen einen Parameterschätzer (Relatives Risiko) ableiten (konvergieren) und sei nach Angaben des pU deshalb ohne Baseline-Werte Neuberechnet worden. Die fehlende Berücksichtigung wurde in der Nutzenbewertung als potentielle ergebnisgesteuerte Berichterstattung kritisiert. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pU Auswertungen nach, in denen der Baseline-Wert dichotomisiert (\leq Median; $>$ Median) worden ist, falls das Modell mit einer kontinuierlichen Variable des Baseline-Werts nicht konvergiert. Dies trifft auf den MG-ADL und die Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ des MG Symptoms PRO zu, bei denen die augenscheinlich größten Unterschiede in den Baseline-Werten zwischen beiden Populationen vorliegen.

In den Domänen „Physische Müdigkeit“, „Bulbäre Symptome“ und „Okulare Symptome“ des MG Symptoms PRO sowie im MG-QoL15r (Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised) konnte das Modell unter Einbezug der kontinuierlichen Baseline-Werte konvergieren. In der Domäne „Respiratorische Symptome“ des MG Symptoms PRO konnte das Modell nicht konvergieren und es wurde kein Relatives Risiko berechnet. Die fehlende Konvergenz der Modelle kann auf die geringe Fallzahl der MuSK-Population im Vergleich zur AChR-Population und daraus resultierende Nullzellen in den Kreuztabellen zurückzuführen sein. Ein weiterer Aspekt, der zu fehlender Konvergenz des Modells führen kann, ist die beschriebene Heterogenität der interindividuellen Symptomlast.

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnten in den Studienunterlagen nur die Schätzer für die Gesamtpopulation (gepoolte Parameterschätzer) der stratifizierten logistischen Regression identifiziert werden. Es konnten keine Effektschätzer für die entsprechenden Teilpopulationen der Stratifikationsfaktoren nach Antikörperstatus identifiziert werden.

Die beschriebenen Unterschiede in den beiden Populationen und die Probleme bei der Durchführung der stratifizierten logistischen Regression unter Einbezug der Baseline-Werte deuten darauf hin, dass ein gesehener Effekt in der Gesamtpopulation möglicherweise nicht den wahren Effekt der Intervention in der AChR⁺-Population darstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen wäre eine Aufbereitung der AChR⁺-Population ohne Einbezug der MuSK⁺-Population sinnvoller gewesen und hätte den Effekt der Intervention in der AChR⁺-Population unverzerrter beschreiben können.

4.2 Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Im Rahmen der Nutzenbewertung reicht der pU die geforderten Auswertungen auf Basis der Randomisierung mittels Interactive Voice Response System (IVRS) ein. Da die Population nach IVRS-Randomisierung die ITT-Population weitestgehend abbildet, wird diese im Folgenden berücksichtigt.

Die Ergebnisse beziehen sich auf Tag 43 (Behandlungsende). Ergebnisse zu Tag 99 (Beobachtungsende) konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 6	Placebo N = 7
<i>Alter (Jahre)¹⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	53,7 (11,5) 52,5 (42,0; 71,0)	48,7 (12,5) 47,0 (36,0; 69,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> ≤ 18 19 bis < 65 ≥ 65	0 5 (83,3) 1 (16,7)	0 6 (85,7) 1 (14,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	3 (50,0) 3 (60,0)	1 (14,3) 6 (85,7)
<i>Gewicht (kg), n (%)</i> < 50 50 bis < 70 70 bis < 100 ≥ 100	1 (16,7) 2 (33,3) 2 (33,3) 1 (16,7)	2 (28,6) 2 (28,6) 3 (42,9) 0
<i>Körpergröße (cm), n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	163,4 (8,9) 160,5 (152,5; 175,0)	163,8 (8,6) 165,0 (149,0; 176,0)
<i>BMI (kg/m²), n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	25,2 (7,3) 23,1 (17,2; 37,3)	24,4 (7,3) 27,5 (13,7; 32,0)
<i>BMI (in kg/m²), n (%)</i> < 30 ≥ 30	4 (66,7) 2 (33,3)	5 (71,4) 2 (28,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> asiatisch weiß	2 (33,3) 4 (66,7)	0 7 (100)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa Asien (ohne Japan) Japan	2 (33,3) 2 (33,3) 1 (16,7) 1 (16,7)	2 (28,6) 5 (71,4) 0 0
<i>Krankheitsdauer (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	12,6 (7,6) 12,1 (3,5; 21,4)	8,3 (10,1) 0,9 (0,1; 23,4)



Studie MG0003 (Teilpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 6	Placebo N = 7
<i>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	41,8 (16,7) 45,0 (22,0; 65,0)	40,7 (14,0) 38,0 (16,0; 61,0)
<i>MGFA-Krankheitsschwere³⁾ zu Baseline, n (%)</i>		
Klasse IIa	2 (33,3)	1 (14,3)
Klasse IIb	1 (16,7)	0
Klasse IIIa	2 (33,3)	0
Klasse IIIb	1 (16,7)	3 (42,9)
Klasse IVa	0	2 (28,6)
Klasse IVb	0	1 (14,3)
<i>Vorherige Thymektomie, n (%)</i>		
ja	1 (16,7)	2 (28,6)
nein	5 (83,3)	5 (71,4)
<i>Myasthene Krise in der Vergangenheit, n (%)²⁾</i>		
ja	3 (50,0)	4 (57,1)
nein	3 (50,0)	3 (42,9)
<i>MG-ADL-Score zu Baseline⁴⁾, n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	10,2 (3,7) 10,5 (6,0; 15,0)	9,1 (3,76) 10,0 (3,0; 14,0)
<i>MG-ADL-Gruppe, n (%)</i>		
≥ 5	6 (100)	6 (85,7)
< 5	0	1 (14,3)
<i>Bestätigt MuSK+ (historisch und zu Baseline)</i>		
ja	4 (66,6)	7 (87,5)
nein	2 (33,3)	1 (12,5)
<i>MG-spezifischer Autoantikörper, n (%)</i> MuSK ⁺ AChR ⁺	k. A.	k. A.
<i>Historischer MuSK-Autoantikörperstatus, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.
<i>Historischer AChR-Autoantikörperstatus, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.
<i>MuSK-Autoantikörperstatus zu Baseline, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.
<i>AChR-Autoantikörperstatus zu Baseline, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.
<i>Therapie mit oralen Steroiden zu Baseline, n (%)</i> ja nein	4 (66,7) 2 (33,3)	4 (57,1) 3 (42,9)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 6	Placebo N = 7
<i>Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline o. orale Steroide, n (%)</i>		
ja	2 (33,3)	1 (14,3)
nein	4 (66,7)	6 (85,7)
<i>Therapie mit Cholinesterasehemmern zu Baseline, n (%)</i>		
ja	2 (33,3)	5 (71,4)
nein	4 (66,7)	2 (28,6)
<i>MG-Medikation zu Baseline, n (%)</i>		
ja	4 (66,7)	6 (85,7)
nein	2 (33,3)	1 (14,3)
<i>MG-Medikation zu Baseline, n (%)</i>		
Ambenoniumchlorid	1 (16,7)	0
Azathioprin	1 (16,7)	1 (14,3)
Methylprednisolon	1 (16,7)	2 (28,6)
Prednisolon	3 (60,0)	0
Prednison	0	2 (28,6)
Pyridostigmin	0	1 (14,3)
Pyridostigminbromid	1 (16,7)	4 (57,1)
Tacrolimus	1 (16,7)	0
<i>Total IgG (g/l), n (%)</i>		
MW (SD)	9,0 (1,1)	9,3 (3,2)
Median (min; max)	9,1 (7,7; 10,4)	9,1 (6,9; 16,1)

¹⁾ Alter zum Zeitpunkt des Studienbeginns.

²⁾ Bezugszeitraum auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

³⁾ I-V; ein höherer Wert entspricht einem höherem Schweregrad. a: Betonung der Extremitätenmuskulatur;
b: Betonung der oropharyngealen/respiratorischen Muskulatur.

⁴⁾ Veränderung des MG-ADL ist der primäre Endpunkt der Studie MG0003.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe;
MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation
of America; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

4.2.1 Morbidität

MG-ADL

Tabelle 11: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG-ADL-Scores ¹⁾ um ≥ 4 Punkte	Rozanolixizumab N = 6	Placebo N = 7
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (83,1)	1 (14,3)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	5,83 [0,92; 37,08] 0,061	

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RR: Relatives Risiko.

MG Symptoms PRO

Tabelle 12: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO	Rozanolixizumab N = 6	Placebo N = 7
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (66,7)	1 (14,3)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	4,67 [0,70; 31,22]; 0,112	
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (83,3)	1 (14,3)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	5,83 [0,92; 37,08]; 0,061	
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (66,7)	1 (14,3)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	4,67 [0,70; 31,22]; 0,112	
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (83,3)	1 (14,3)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	5,83 [0,92; 37,08]; 0,061	
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (66,7)	0
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	10,29 [0,66; 159,30]; 0,095	

¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; RR: Relatives Risiko.

EQ-5D-VAS

Tabelle 13: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung der EQ-5D-VAS¹⁾ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 6	Placebo N = 7
Personen mit Ereignis, n (%)	3 (50,0)	0
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	8,00 [0,49; 129,50]; 0,144	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit besserem Gesundheitszustand.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

4.2.2 Lebensqualität

MG-QoL15r

Tabelle 14: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG-QoL15r¹⁾ um ≥ 5 Punkte	Rozanolixizumab N = 6	Placebo N = 7
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (83,3)	1 (14,3)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	5,83 [0,92; 37,08]; 0,061	

¹⁾ Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; RR: Relatives Risiko.

4.2.3 Sicherheit

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation nach IVRS-Randomisierung)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Rozanolixizumab N = 5 n (%)	Placebo N = 7 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	4 (80,0)	3 (42,9)	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	-
SUE	0	0	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	0	0	-

¹⁾ Die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen konnten, sind in Kapitel 2.3.4 der Nutzenbewertung aufgelistet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

4.2.4 Diskussion

In der Nutzenbewertung wurde kritisiert, dass die Auswertung auf Basis des historischen MuSK-Antikörperstatus nicht adäquat die ITT-Population wiedergeben würde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pU Auswertungen mit dem Antikörperstatus zu Baseline ein sowie eine weitere Auswertung, die die Population nach IVRS-Randomisierung und Behandlungszuweisung auswertet. Die Responderanalysen beziehen sich auf Tag 43 (Behandlungsende).

Der historische MuSK-Antikörperstatus war in beiden Studienarmen bei > 60 % (Rozanolixizumab: 71,2 %; Placebo: 62,7 %) der Studienteilnehmenden zum Screening unbekannt. Zu Baseline lag ein negatives oder positives Testergebnis auf MuSK-Antikörper bei > 90 % der Studienteilnehmenden vor. Die Auswertung durch Behandlungszuweisung nach Angabe des Prüfpersonals bezüglich des Antikörperstatus zur Randomisierung bildet die ITT-Population am ehesten ab.

Im statistischen Analyseplan (SAP) vom 07.10.2020, über ein Jahr nachdem die erste Person randomisiert worden ist, war eine Auswertung nach den Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung vorgesehen. Erst in späteren Versionen des SAP und nach einem IDMC-Review finden sich Ausführungen zu Auswertungen auf Basis des historischen Werts oder auf Basis des Baseline-Werts.

Weiterhin werden Studienverläufe auf Basis des Medians als Punktschätzer sowie des Interquartilsabstands (IQR) als Streuungsmaß nachgereicht. Da die Darstellung des IQR vorwiegend zu unplausiblen Werten führt (z. B. > 100 auf einer Skala des MG Symptom PRO zu Baseline) werden die Studienverläufe nicht dargestellt. Die Darstellung der minimalen und maximalen Werte hätte ein plausibles Streuungsmaß sein können.

Unabhängig von der herangezogenen Population wird die Stichprobengröße (N = 13) als zu gering und die Behandlungszeit von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um belastbare Effekte der Intervention ableiten zu können. Die Auswertung nach IVRS-Randomisierung bildet auf Basis der vorliegenden Informationen die ITT-Population am wenigsten verzerrt ab.

5 Zusammenfassung

Im Stellungnahmeverfahren konnten die Gründe für die kurze Studiendauer weder erläutert noch geklärt werden. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen werden die 6 Wochen Studiendauer als zu kurz angesehen. Zum Studienende zeigen sich keine signifikanten Effekte.

Der pU verändert im Rahmen der Studiendurchführung sowie der Erstellung des Dossiers mehrmals die Auswertungsstrategien der Gesamtpopulation hinsichtlich der stratifizierten logistischen Regression und der heranzuziehenden Teilpopulation der Erwachsenen mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung weiterhin nicht abgeschlossen werden kann.

Die beschriebenen Unterschiede in den beiden Teilpopulationen nach Antikörperstatus und die Probleme bei der Durchführung der stratifizierten logistischen Regression unter Einbezug der Baseline-Werte in der Gesamtpopulation deuten darauf hin, dass ein gesehener Effekt in der Gesamtpopulation möglicherweise nicht den wahren Effekt der Intervention in der AChR⁺-Population darstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen wäre eine Aufbereitung der AChR⁺-Population ohne Einbezug der MuSK⁺-Population sinnvoller gewesen und hätte den Effekt der Intervention in der AChR⁺-Population unverzerrter beschreiben können.

Für die Teilpopulation der Erkrankten mit positivem MuSK-Antikörperstatus wird die Auswertung nach IVRS-Randomisierung dargestellt, da diese das ITT-Prinzip am ehesten abbildet.

Referenzen

1. **UCB Biopharma.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled study evaluating efficacy and safety of rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis (MG0003): clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
2. **UCB Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Rozanolixizumab (Rystiggo), Modul 4A: Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 28.02.2024. [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7543/2024_02_28_Modul4A_Rozanolixizumab.pdf.
3. **UCB Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Rozanolixizumab (Rystiggo), Modul 4B: Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 28.02.2024. [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7544/2024_02_28_Modul4B_Rozanolixizumab.pdf.
4. **UCB Pharma.** Nutzenbewertung Rozanolixizumab/Rystiggo: Nachgereichte Auswertungen Gesamtpopulation [unveröffentlicht]. 2024.
5. **UCB Pharma.** Nutzenbewertung Rozanolixizumab/Rystiggo: Nachgereichte Auswertungen MuSK-Teilpopulation [unveröffentlicht]. 2024.
6. **UCB Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V Rozanolixizumab/Rystiggo [unveröffentlicht]. 24.06.2024.