

Rozanolixizumab (generalisierte Myasthenia gravis)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G24-05

Version: 1.0

Stand: 28.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1792

DOI: 10.60584/G24-05

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Rozanolixizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.03.2024

Interne Projektnummer

G24-05

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G24-05>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rozanolixizumab (generalisierte Myasthenia gravis); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G24-05>.

Schlagwörter

Rozanolixizumab, Myasthenia Gravis, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Rozanolixizumab, Myasthenia Gravis, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas Henze

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nadia Abu Rajab
- Dorothee Ehlert
- Carolin Weigel
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	11
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	16
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	17
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	17
3.2.1 Behandlungsdauer.....	17
3.2.2 Verbrauch	18
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	18
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	18
3.2.5 Jahrestherapiekosten	19
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	20
3.2.7 Versorgungsanteile.....	21
4 Literatur	22
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Doses (definierte Tagesdosen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEMG	Genes and Environment in Myasthenia Gravis
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Rozanolixizumab wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor) oder Anti-MuSK(Muskel-spezifische Tyrosinkinase) sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Rozanolixizumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Anti-AChR-Antikörper positiv) und Modul 3 B (Anti-MuSK-Antikörper positiv) in Abschnitt 3.2 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die generalisierte Myasthenia gravis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

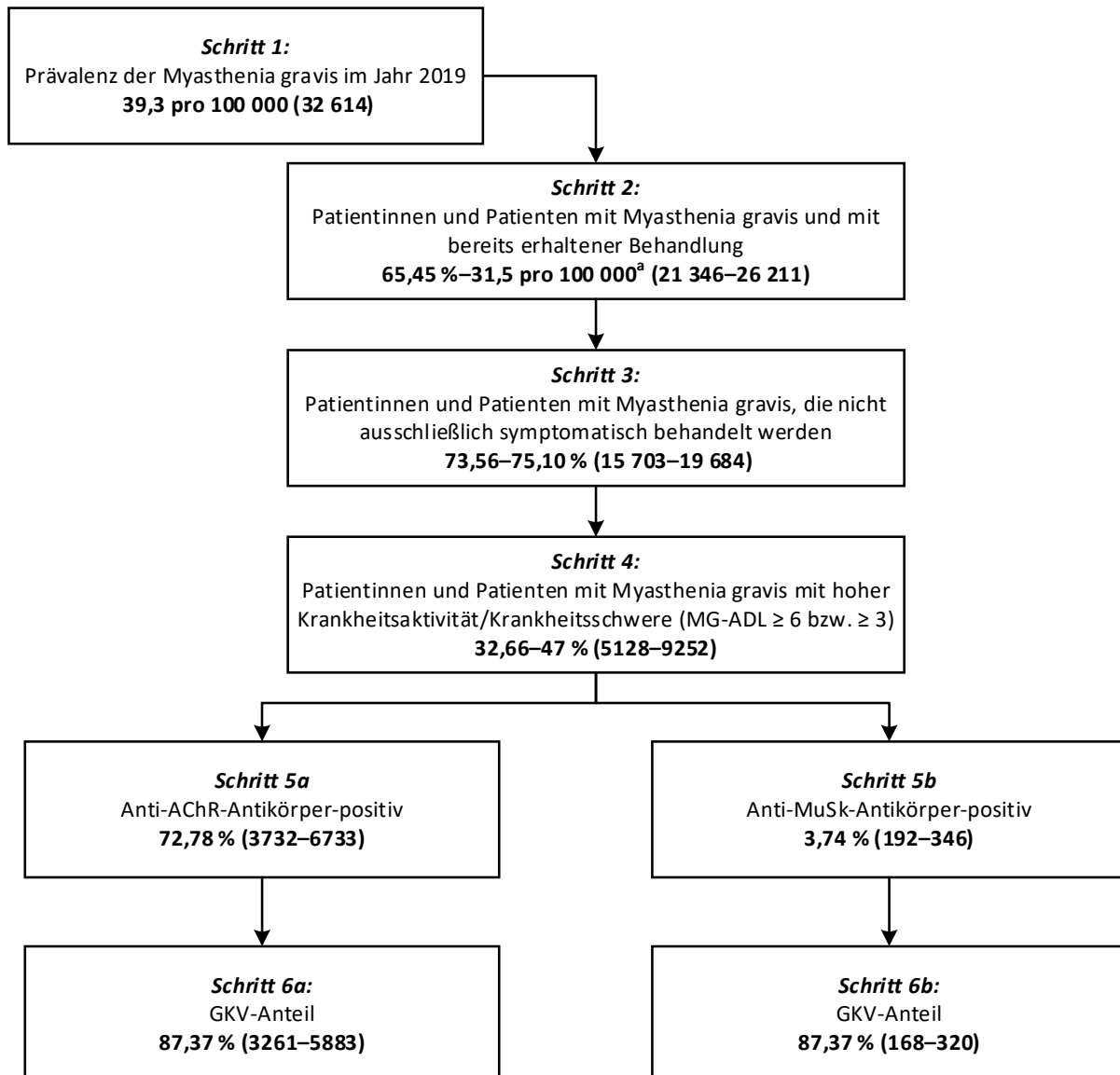
Der pU charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Rozanolixizumab angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR oder Anti-MuSK sind.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation grenzt der pU die Zielpopulation zudem auf Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere ein (operationalisiert über das Vorliegen von ≥ 3 bzw. ≥ 6 Punkten auf der Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Scale [MG-ADL]). Diese Operationalisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Die Herleitung der Patientinnen und Patienten für die entsprechende GKV-Zielpopulation ist in Modul 3A und Modul 3 B identisch, bis auf den Schritt 5, in dem die entsprechenden Anteile für den jeweiligen Antikörper angezeigt sind. Daher wird im Folgenden eine Abbildung dargestellt, die sich ab dem Schritt 5 aufteilt.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Die Untergrenze der Spanne wird auf Schritt 1 übertragen und bezieht sich auf das Jahr 2019. Die Obergrenze der Spanne basiert auf einer Routinedatenanalyse [2], aus der sich eine Prävalenz zu diagnostizierten Patientinnen und Patienten unter bereits erhaltener Behandlung für das Jahr 2020 entnehmen lässt.

AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSk: Muskelspezifische Tyrosinkinase

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prävalenz der Myasthenia gravis im Jahr 2019

Für die Ermittlung der Prävalenz der Myasthenia gravis im Jahr 2019 zieht der pU zunächst eine von ihm beauftragte Routinedatenanalyse [3,4] basierend auf Versichertendaten der AOK PLUS heran, die von Ingress-Health durchgeführt wurde. Der pU reicht hierzu eine Publikation

von Mevius et al. [4] sowie eine Ergebnispräsentation [3] ein und entnimmt hieraus entsprechende Angaben zur Herleitung der Prävalenz. Die herangezogene Stichprobe der Daten der AOK PLUS umfasst der Publikation von Mevius et al. [4] zufolge ca. 3,4 Millionen gesetzlich Versicherte aus den Bundesländern Sachsen und Thüringen.

In die retrospektive Analyse wurden der Ergebnispräsentation zufolge Patientinnen und Patienten eingeschlossen, sofern sie in dem Zeitraum zwischen Januar 2014 bis Dezember 2019 [3] mindestens 1 stationäre und / oder 2 ambulante Diagnosen gemäß der Codierung G70.0 („Myasthenia gravis“) nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) erhalten haben [3,4].

Der Publikation von Mevius et al. [4] ist zu entnehmen, dass die Prävalenz für den Stichtag 31.12.2019 anhand der Anzahl der Versicherten mit der Diagnose Myasthenia gravis im Jahr 2019 bestimmt wurde, indem diese durch die Anzahl aller Versicherten dividiert wurde, die am 31.12.2019 noch lebten und im Jahr 2019 kontinuierlich versichert waren. Der Ergebnispräsentation [3] lässt sich durch dieses Vorgehen für das Jahr 2019 eine Anzahl von 1372 an Myasthenia gravis erkrankten Versicherten der AOK PLUS entnehmen. Hieraus ergibt sich eine laut pU auf die Bevölkerung in Deutschland hochgerechnete Prävalenzrate von 39,3 pro 100 000 [3,4], die gemäß der Publikation [4] basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamts alters- und geschlechtsadjustiert bestimmt wurde.

Der pU überträgt die Prävalenzrate auf die Anzahl der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2019 (laut pU 83 167 000 zum Stand 31.12.2019) und weist letztlich eine Anzahl von 32 614 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis für das Jahr 2019 aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit bereits erhaltener Behandlung

Im nächsten Schritt nimmt der pU eine Eingrenzung auf jene Patientinnen und Patienten vor, die neben der Diagnose einer Myasthenia gravis auch bereits eine entsprechende Behandlung erhielten.

Für die untere Grenze legt der pU erneut die retrospektive Analyse von Versichertendaten der AOK PLUS [3,4] aus Schritt 1 zugrunde. Die Operationalisierung einer bereits erhaltenen Behandlung wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse über die Verschreibung von mindestens 1 Standardbehandlung im Jahr 2019 bestimmt [4], die über die folgenden Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Codes² und Operationen- und

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2019 [5].

Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes definiert wurde (siehe hierzu Supplementary materials zu [4]):

- ATC-Codierungen: Glukokortikoide (H02AB-), Pyridostigmin (N07AA02), Azathioprin (L04AX01), Mycophenolsäure (L04AA06), Ciclosporin (L04AD01), Rituximab (L01XC02), Eculizumab (L04AA25), Immunglobuline normal human zur intravenösen Anwendung (J06BA02) und / oder
- OPS-Codierungen: Rituximab intravenös (6-001.h), Eculizumab parenteral (6-003.h), Human-Immunglobulin polyvalent (8-810.w), Therapeutische Plasmapherese (8-820), Immundsorption und verwandte Verfahren (8-821), Exzision und Resektion des Thymus (5-077).

Der Ergebnispräsentation [3] zufolge erhielten – operationalisiert über die oben genannten Wirkstoffe bzw. Prozeduren – von den prävalenten Versicherten im Jahr 2019 (n = 1372) demnach 34,55 % keine krankheitsspezifische Behandlung. Der pU bildet hieraus den Umkehrschluss und geht davon aus, dass 65,45 % aller Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis im Jahr 2019 eine krankheitsspezifische Behandlung erhalten haben. Übertragen auf die Prävalenzangabe aus Schritt 1 berechnet der pU für die Untergrenze eine Anzahl von 21 346 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis mit bereits erhaltener Behandlung.

Für die Obergrenze greift der pU auf eine Publikation von Wartmann et al. zurück, in der eine Routinedatenanalyse basierend auf den Daten der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ) ServicePlus AG durchgeführt wurde [2]. Diese GWQ-Datenbank basiert auf anonymisierten Abrechnungsdaten von circa 6,1 Millionen Versicherten von Betriebskrankenkassen. In die Analyse wurden diejenigen Versicherten aus den Jahren 2010 bis 2020 eingeschlossen, bei denen die ICD-10-GM-Codierung G70.0 (Myasthenia gravis) entweder mindestens 1-mal stationär (als bestätigte primäre oder sekundäre Diagnose) oder 2-mal ambulant gesichert in 2 verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) erfolgte. Folgende Aufgreifkriterien wurden zusätzlich berücksichtigt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis zu bestimmen, die sich unter Behandlung befinden:

- Mindestalter von 18 Jahren im Analysejahr,
- Beobachtungszeitraum von mindestens 1 Jahr nach der 1. gesicherten G70.0-Diagnose und
- Patientinnen und Patienten, die während des individuellen Beobachtungszeitraums die Verordnung einer Basistherapie (Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoide, immunsuppressive Therapie) in mindestens 4 verschiedenen Quartalen erhielten.

Anschließend wendet der pU die entsprechenden mittleren Prävalenzen pro 100 000 Personen aus dem Zeitraum zwischen 2011 und 2020 nach Altersgruppen (siehe Wartmann et al., Table 2 [2]) auf die Gesamtbevölkerungsanzahlen (für die entsprechenden Altersklassen) des Jahres 2019 auf Grundlage der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt (Stand: 31.12.2019 [6]) an und ermittelt hieraus eine altersadjustierte Prävalenzrate von 31,5 pro 100 000 Personen (siehe hierzu [7]). Diese überträgt er auf das Ergebnis der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt für die Gesamtbevölkerung Deutschlands zum 31.12.2019 (83 166 711 [6]) und ermittelt eine Anzahl von 26 211 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis mit einer Behandlung.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden

Der pU operationalisiert den Wortlaut der Fachinformation „Zusatzbehandlung zur Standardtherapie“ [1] dahin gehend, dass nach seiner Angabe in die vorliegende Zielpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten fallen, die eine Standardtherapie erhalten und bei denen zusätzlich eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt. Als Standardtherapie führt er orale Glukokortikoide und / oder nicht steroidale Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Cyclophosphamid) auf. Folglich müsse die Zielpopulation um diejenigen reduziert werden, die ausschließlich eine symptomatische Therapie und noch keine Standardtherapie erhalten haben. Hierfür verweist er auf die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome (Stand 26.05.2023) [8] und benennt Acetylcholinesterase-Inhibitoren, die im Rahmen einer symptomatischen Therapie verabreicht werden.

Für die untere Grenze legt der pU die Ergebnispräsentation zur Routinedatenanalyse der AOK-PLUS [3] zugrunde, um den Anteil derjenigen zu bestimmen, die ausschließlich symptomatisch behandelt wurden. Im Rahmen der Analyse wurde ausschließlich der Acetylcholinesterase-Inhibitor Pyridostigmin berücksichtigt, welcher der S2k-Leitlinie zufolge das Medikament der Wahl für die orale Langzeitbehandlung zur symptomatischen Therapie darstellt [8]. Der Ergebnispräsentation [3] entnimmt der pU, dass von den auf die Bevölkerung in Deutschland hochgerechnet 32 614 erkrankten Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis (siehe Schritt 1) im Jahr 2019 hochgerechnet

- 14 557 Patientinnen und Patienten eine Standardtherapie erhielten, da sie weder mit Pyridostigmin, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese, Immunadsorption oder Biologika (Rituximab oder Eculizumab) behandelt wurden,
- 238 Patientinnen und Patienten mit den Biologika Rituximab oder Eculizumab behandelt wurden (Berechnung des pU ausgehend von 10 Patientinnen und Patienten mit den

beiden Biologika in der Analyse unter den 1372 Versicherten aus Schritt 2:
 $10 \div 1372 \times 32\,614 = 238$ [7]) und

- 908 Patientinnen und Patienten eine akute (operationalisiert über eine Anzahl von weniger als 4 Prozeduren innerhalb von 12 Monaten) Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption erhielten.

Die Summe von 15 703 Patientinnen und Patienten stellt nach Angabe des pU die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten dar, die eine Standardtherapie, eine intensivierte Therapie mit Biologika oder eine Therapie in der myasthenen Krise bzw. krisenhaften Krankheitsverschlechterung mit intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption jeweils alleine oder in Kombination erhalten haben und damit nicht ausschließlich symptomatisch behandelt wurden. Die Anzahl von 15 703 Patientinnen und Patienten legt der pU als Untergrenze zugrunde und gibt in diesem Zuge an, dass jene Anzahl anteilig an der Untergrenze aus Schritt 2 einen Anteil von 73,56 % ausmacht.

Angaben zur oberen Grenze entnimmt der pU wie schon bei der Obergrenze aus Schritt 2 der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. basierend auf der GWQ-Datenbank [2]. Der Publikation lassen sich Anteilswerte zu den Patientinnen und Patienten entnehmen, die im Jahr 2020 folgende Behandlung erhielten:

- Thymektomie oder
- Basistherapie (Acetylcholinesterase-Inhibitor und / oder Glukokortikosteroide / immunsuppressive Therapie) oder
- eine Eskalationstherapie mit Rituximab oder Eculizumab oder
- eine Therapie bei Krisen oder Exazerbationen (Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption) oder
- eine Therapie, die eine Beatmung erforderte (mittels Intubation, maschineller Beatmung oder Sauerstoffversorgung).

Aus der Publikation lässt sich ein Anteil von 24,9 % für die an Myasthenia gravis erkrankten Patientinnen und Patienten entnehmen, die im Jahr 2020 eine ausschließlich symptomatische Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten haben. Der pU bildet hieraus im Umkehrschluss einen Anteil von 75,1 % und geht davon aus, dass die davon umfassten Patientinnen und Patienten nicht symptomatisch behandelt wurden. Der pU überträgt den Anteil von 75,1 % auf die Obergrenze aus Schritt 2 und berechnet eine Anzahl von 19 684 Patientinnen und Patienten, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere

Wie bereits in Schritt 3 beschrieben, geht der pU davon aus, dass von der vorliegenden Zielpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt. Das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere operationalisiert der pU über den Myasthenia Gravis Activities of Daily Life(MG-ADL)-Score, einem Fragebogen zur Einschätzung der Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens, bei dem höhere Werte einer stärkeren Beeinträchtigung entsprechen [8]. Der pU gibt an, dass es keine einheitliche Definition eines Schwellenwerts für eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere gibt. Für die weitere Berechnung zieht er eine Spanne von ≥ 3 bis ≥ 6 Punkten heran.

Den Schwellenwert von ≥ 6 Punkten, den der pU für die Ermittlung der Untergrenze eines Anteilswertes festlegt, entnimmt er der Zulassungsstudie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab. Dieser Schwellenwert wurde als Einschlusskriterium für das Vorliegen einer Restsymptomatik festgelegt (siehe z. B. in der Fachinformation [9]) und stellt laut pU eine Annäherung für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Myasthenia gravis dar. Quantitative Angaben zum Vorliegen dieses Schwellenwerts liefert er hierzu anhand einer Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers [10] für das Erfassungsjahr 2022 (Datenstand 11.04.2023). Von den 2159 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 in dem Register erfasst waren, liegen von 1675 Angaben zum MG-ADL vor. Insgesamt weisen hiervon 547 Patientinnen und Patienten (32,66 %) einen MG-ADL Wert von mindestens 6 Punkten auf. Diesen Anteilswert legt der pU als Untergrenze einer Spanne fest.

Den Schwellenwert von ≥ 3 Punkten entnimmt der pU der schwedischen Genes and Environment in Myasthenia Gravis(GEMG)-Querschnittsstudie [11]. In dem Datenerfassungszeitraum von November 2018 bis August 2019 wurden Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis über unterschiedliche Institutionen (Register, teilnehmende Krankenhäuser und Patientenorganisationen) gebeten, einen Fragebogen mit 106 Items zu beantworten, in welchem der MG-ADL inkludiert war. Im Rahmen der Auswertung wurde eine moderate Krankheitsaktivität (≥ 3 bis < 6 Punkten) bzw. die Unzufriedenheit mit dem aktuellen Krankheitsstatus über einen MG-ADL ab 3 Punkten definiert. Von 1077 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag bei 1035 zum Zeitpunkt des Einschlusses ein vollständiger MG-ADL-Punktwert vor. Hiervon wiesen der Publikation zufolge 47 % einen MG-ADL von ≥ 3 Punkten auf. Diesen Anteilswert setzt der pU als Obergrenze fest.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 32,66 % bis 47 % auf die Anzahlen aus Schritt 3 und ermittelt eine Anzahl von 5128 bis 9252 Patientinnen und Patienten, die der Operationalisierung des pU zufolge für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen, da sie eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere aufweisen.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver (5a) oder Anti-MuSK-Antikörper-positiver (5b) Myasthenia gravis

Die Abschätzung des Anteils Anti-AChR-Antikörper-positiver bzw. Anti-MuSK-Antikörper-positiver Patientinnen und Patienten erfolgt anhand der Daten des Deutschen Myasthenie-Registers für das Erfassungsjahr 2022 [10].

Von den 2159 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 in dem Register erfasst waren, wurde bei 2068 Patientinnen und Patienten der Anti-AChR-Antikörper-Status untersucht. Von den untersuchten Patientinnen und Patienten liegt bei 1505 (72,78 %) ein positiver Anti-AChR-Antikörper-Status vor [10]. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 4 ergeben sich 3732 bis 6733 Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis (Schritt 5a).

Von den 2159 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 in dem Register erfasst waren, wurde bei 2032 Patientinnen und Patienten der Anti-MuSK-Antikörper-Status untersucht. Von den untersuchten Patientinnen und Patienten liegt bei 76 (3,74 %) ein positiver Anti-MuSK-Antikörper-Status vor [10]. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 4 ergeben sich 192 bis 346 Patientinnen und Patienten mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver Myasthenia gravis (Schritt 5b).

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berechnet der pU, unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 87,37 % [12,13], eine Anzahl von

- 3261 bis 5883 Patientinnen und Patienten in der GKV mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis, die eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere aufweisen und demnach eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie erhalten (Schritt 6a) und
- 168 bis 302 Patientinnen und Patienten in der GKV mit Anti-MuSK-Antikörper-positiver Myasthenia gravis, die eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere aufweisen und demnach eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie erhalten (Schritt 6b).

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver oder Anti-MuSK-Antikörper-positiver Myasthenia gravis in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren zu Patientinnen und

Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis. Frühere Verfahren zu Anti-MuSK-Antikörper-positiver Myasthenia gravis liegen nicht vor.

Zu Schritt 1: Prävalenz der Myasthenia gravis im Jahr 2019

Es besteht, wie der pU im Dossier selbst beschreibt, ein Unsicherheitsfaktor darin, dass sich die Prävalenzrate auf Basis der Routinedaten ausschließlich auf AOK-PLUS-Versicherte aus den Bundesländern Thüringen und Sachsen bezieht. Es ist unklar, ob die Prävalenzen in anderen Bundesländern höher oder geringer liegen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit bereits erhaltener Behandlung

Sowohl in der Routinedatenanalyse der AOK-PLUS [3,4] als auch in der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. [2] wurden zur Ermittlung von Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis unter Behandlung Wirkstoffe zugrunde gelegt, die auch im Rahmen einer okulären Myasthenia gravis gemäß S2k-Leitlinie bei milder / moderater Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere verabreicht werden können [8]. Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation [1] ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet. Eine explizite Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis erfolgte nicht, sodass möglicherweise in der entsprechenden Spanne auch Patientinnen und Patienten mit okulärer Erkrankung enthalten sind.

Des Weiteren geht aus den Analysen [2-4] hervor, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in den Betrachtungsjahren mit einer Thymektomie oder einer Therapie für eine myasthene Krise bzw. krisenhafte Verschlechterung (intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption, Beatmung [letzteres nur bei Wartmann et al [2]]) behandelt wurden. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen (siehe Tragende Gründe zu Ravulizumab mit Bezug auf die Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis [14]). Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit drohender oder manifester myasthener Krise mit Rozanolixizumab wurde laut Fachinformation [1] nicht untersucht. Es bleibt fraglich, welcher Teil der in den Analysen [2-4] identifizierten Patientinnen und Patienten womöglich nicht für eine Behandlung mit Rozanolixizumab infrage kommt.

Aus der AOK-PLUS Datenbank [3,4] wurden bei der Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit bereits erhaltener Behandlung im Jahr 2019 ausschließlich die Biologika Eculizumab (zugelassen für refraktäre generalisierte Myasthenia gravis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die AChR-Antikörper-positiv sind [15]) und Rituximab (gemäß S2k-Leitlinie off-label und nicht explizit zugelassen für AChR- bzw. MuSK-Antikörper-positive generalisierte

Myasthenia gravis [8]) berücksichtigt. Weitere im Jahr 2022 – für die AChR-Antikörper-positiv generalisierte Myasthenia gravis – zugelassene Biologika wie Efgartigimod alfa [16,17] oder Ravulizumab [9] konnten in der Analyse aus dem Jahr 2019 noch keine Berücksichtigung finden, und es ist unklar, ob sich auf Grundlage aktuellerer Daten unter Berücksichtigung der inzwischen verfügbaren Therapieoptionen abweichende Patientenzahlen ergeben würden. Für MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten wurden in der Anteilsgewinnung auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mit Eculizumab behandelt wurden, welches nicht für die MuSK-Antikörper-positive generalisierte Myasthenia gravis zugelassen ist [15]. Dies führt zu einer weiteren Unschärfe.

Ferner ist darauf hinzuweisen, dass der Anteilswert aus der Routinedatenanalyse der AOK-PLUS [3,4] in Höhe von 65,45 % (mit krankheitsspezifischer Behandlung) höher liegen könnte, wenn weitere Acetylcholinesterase-Inhibitoren neben Pyridostigmin berücksichtigt würden. Zudem bleibt – wie der pU auch beschreibt – unklar, ob bei der Identifizierung der behandelten Patientinnen und Patienten, die Verordnung mancher Medikamente (beispielsweise Glukokortikoide) tatsächlich auf die Myasthenia gravis oder auf Begleiterkrankungen zurückzuführen ist. Darüber hinaus wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die OPS-Codierung 5-077 (Exzision und Resektion des Thymus) im Jahr 2019 vorlag. Gemäß der S2k-Leitlinie sollen Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis nämlich nicht thymektomiert werden [8]. Demnach sollten die über diese Prozedur identifizierten Patientinnen und Patienten nicht in die anschließende Berechnung derjenigen mit MuSK-Antikörper-positiver Erkrankung eingehen.

Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. [2], die der pU für die Prävalenzermittlung der Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit bereits erhaltener Behandlung heranzieht, sind mit mehreren Unsicherheiten versehen. Die Verordnung von Basistherapeutika in mindestens 4 verschiedenen Quartalen kann den Autorinnen und Autoren der Publikation zufolge zu einer Unterschätzung führen, sofern die Patientinnen und Patienten beispielsweise während ihres individuellen Beobachtungszeitraums erst gegen Ende des Studienzeitraums eine erste Verschreibung erhalten haben [2]. Die Autorinnen und Autoren der Publikation führen zudem an, dass die Stichprobe möglicherweise nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist, da die zugrunde gelegten GWQ-Daten auf einer jüngeren und gesünderen Bevölkerung mit einem höheren Männer-Anteil basieren.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden

Die Operationalisierung des pU, diejenigen Patientinnen und Patienten mit ausschließlich symptomatischer Behandlung in Form von erhaltenen Acetylcholinesterase-Inhibitoren

auszuschließen, ist zumindest unter Heranziehung des Zulassungstextes von Rozanolixizumab nachvollziehbar, da Rozanolixizumab gemäß Fachinformation [1] zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht wird. Gemäß den Tragenden Gründen zu Ravulizumab, welches als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei Erwachsenen mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis zugelassen ist [14], wird seitens des G-BA unter einer Standardbehandlung eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren und / oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva) verstanden. Hierzu gibt die S2k-Leitlinie [8] an, dass Acetylcholinesterase-Inhibitoren (vorwiegend Pyridostigmin) die wichtigste symptomatische Basistherapiemaßnahme darstellen und Glukokortikosteroide und / oder eine Immunmedikation bei allen Patientinnen und Patienten mit Myasthenie verwendet werden sollte, die trotz eines adäquaten Versuchs mit Pyridostigmin unzureichend behandelt sind.

Aus der Routinedatenanalyse der AOK-PLUS [3,4] geht nicht hervor, ob die Behandlung mit Pyridostigmin ausschließlich im Rahmen einer symptomatischen Behandlung oder auch neben einer verlaufsmodifizierenden Therapie (Standardtherapie) verabreicht wurde. Dies führt zu Unsicherheit.

Für die Obergrenze legt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. [2] zugrunde, die im Jahr 2020 eine Monotherapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten haben. Der Analyse ist hierbei nicht zu entnehmen, welche Acetylcholinesterase-Inhibitoren berücksichtigt wurden. Analog zur Bewertung der Untergrenze in Schritt 2 ist darauf hinzuweisen, dass ausschließlich Rituximab oder Eculizumab als Biologika berücksichtigt wurden und die dort aufgeführten Unsicherheiten auch hier bestehen. Auch hier ist – wie bereits im obigen Abschnitt beschriebene – unklar, ob die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren ausschließlich im Rahmen einer symptomatischen Behandlung oder auch neben einer verlaufsmodifizierenden Therapie verabreicht wurde.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere

Die Annahme des pU, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst seien, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt, lässt sich mithilfe des Therapiealgorithmus der S2k-Leitlinie [8] sowie den Ausführungen der Tragenden Gründe zu Ravulizumab [14] nachvollziehen. Den Tragenden Gründen nach ist (mit Bezug auf die Anti-AChR-Antikörper-positive Myasthenia gravis) eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei einer aktiven oder hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis empfohlen [14].

Allerdings ist hierbei anzumerken, dass die Übertragbarkeit der Anteilsspanne auf den vorherigen Schritt 3 unklar ist, da in den beiden Auswertungen zum MG-ADL-Score [10,11] nicht nach Patientinnen und Patienten differenziert wird, die symptomatisch oder nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden.

Gemäß der S2k-Leitlinie [8] sollte die Einschätzung des Erkrankungsverlaufs neben der Myasthenia Gravis Foundation of America(MGFA)-Klassifikation in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere in mild / moderat oder (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität sollte dabei anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, der Dauer und der Rückbildungstendenz unter Berücksichtigung der klinischen Residuen sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen / Krisen erfolgen. Gemäß des Therapiealgorithmus kommt eine Standardbehandlung (siehe Definition hierzu in der Bewertung zu Schritt 3) bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere infrage, während eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei einer (hoch-)aktiven Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere angezeigt ist (und ggf. frühzeitig nach Diagnosestellung bei hochaktiven Krankheitsverläufen verabreicht wird). Die genaue Definition einer (hoch-)aktiven generalisierten Myasthenia gravis (inklusive therapierefraktärer Myasthenia gravis) lässt sich der S2k-Leitlinie entnehmen (siehe hierzu beispielsweise in der S2k-Leitlinie Abbildung 2.2 die Fußnote # [8]).

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere stattdessen über den MG-ADL-Score, bei denjenigen Patientinnen und Patienten, die bereits eine nicht symptomatische Behandlung erhalten. Hierdurch bleiben die Kriterien, die gemäß S2k-Leitlinie für die Definition einer (hoch-)aktiven generalisierten Myasthenia gravis (inklusive therapierefraktärer Myasthenia gravis) aufgeführt werden, unberücksichtigt. Dies führt zu Unsicherheit.

Generell lassen sich weitere Unsicherheiten in Bezug auf die vom pU zugrunde gelegte Spanne feststellen: für die untere Grenze mit einem Schwellenwert eines MG-ADL-Score von ≥ 6 , die auf Angaben des Myasthenie Registers [10] basiert, ist darauf hinzuweisen, dass für 22 % aller in dem Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kein MG-ADL-Score bestimmt wurde. Legt man für die Obergrenze abweichend die Angaben aus dem Myasthenie Register [10] zugrunde und setzt den MG-ADL-Score auf ≥ 3 Punkte, so ergibt sich für das Jahr 2022 ein Anteilswert von 60,96 %.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis (5a) bzw. Anti-MuSK-positiver Myasthenia gravis (5b)

Es ist darauf hinzuweisen, dass von den 2032 Patientinnen und Patienten, bei denen der Anti-MuSK-Antikörper-Status untersucht wurde, eine relevante Anzahl mit nicht bestimmten

Status vorliegt (n = 390) [10]. Es ist unklar, ob sich unter diesen Fällen weitere Fälle mit positivem Anti-MuSk-Antikörper-Status befinden.

Auch im vorliegenden Schritt besteht eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den Schritt 4, da die Anteilswerte zu den entsprechenden Antikörpern aus dem Myasthenie-Register [10] nicht nach Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere differenziert sind.

Einordnung der Patientenzahlen in bisherige Verfahren zu Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis

Mit Bezug auf die Anti-AChR-Antikörper-positive generalisierte Myasthenia gravis stehen frühere Verfahren zu Efgartigimod alfa [18-20] und Ravulizumab [14,21,22] zur Verfügung. Die Angaben im vorliegenden Dossier (3261 bis 5833 Patientinnen und Patienten) liegen deutlich unterhalb der Angaben des Beschlusses zu Efgartigimod alfa (14 000 bis 16 800 [19,20]) bzw. oberhalb der beschlossenen Patientenzahlen zu Ravulizumab (800 bis 1200 [14,22]). Dabei ist allerdings Folgendes zu beachten:

- Die beschlossenen Patientenzahlen zu Ravulizumab beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis und stellen damit nur einen Teil der aktuellen Zielpopulation dar. Dies gründet auf der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der neu zum Zeitpunkt des Verfahrens veröffentlichten S2k-Leitlinie [8,14]. Insbesondere ist unklar, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsschwere / Krankheitsaktivität im Rahmen der Herleitung berücksichtigt wurden (siehe hierzu [14]).
- Die Patientenzahlen zu Efgartigimod alfa weichen insbesondere deshalb deutlich nach oben hin ab, weil in diesem Verfahren keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt [19,20]. Die Angaben beziehen sich hingegen auf sämtliche Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt die Publikation von Wartmann et al. basierend auf den Daten GWQ-Datenbank [2] und eine schwedische Routinedatenanalyse von Westerberg et al. mit dem Analysezeitraum von 2010 bis 2016 [23] zugrunde und leitet hieraus eine steigende Prävalenz der Myasthenia gravis im Zeitverlauf ab. Mögliche Gründe für die Zunahme seien eine verbesserte Diagnostik und eine Verbesserung der Therapielandschaft durch neue Wirkstoffe, was mit einer höheren Lebenserwartung einherginge. Insgesamt geht der pU von einer annähernd stabilen Prävalenz in den nächsten 5 Jahren aus. Quantitative Angaben liefert er hierzu nicht.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Rozanolixizumab	Erwachsene mitgeneralisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt und die Antikörper-positiv sind bezüglich	keine Angabe	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
	Anti-AChR oder	3261–5883	
	Anti-MuSK	168–302	

a. Angabe des pU

AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MuSK; Muskelspezifische Tyrosinkinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Rozanolixizumab sind in Modul 3 A (Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR sind [1]) und in Modul 3 B (Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-MuSK sind [1]) in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 identisch. Die Bewertung dieser Abschnitte bezieht sich gleichermaßen auf die Angaben in den Modulen 3 A und 3 B.

Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation [1] zusätzlich zur Standardtherapie angewendet. Zu den Kosten der Standardtherapie macht der pU in Modul 3 A und in Modul 3 B keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Gemäß Fachinformation wird Rozanolixizumab 1-mal wöchentlich über 6 Wochen (1 Zyklus) verabreicht [1]. Der pU legt 6 Gaben pro Zyklus zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Nachfolgende Behandlungszyklen müssen gemäß Fachinformation der klinischen Beurteilung entsprechend verabreicht werden und die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach

Patientin bzw. Patient variieren [1]. Zudem ist der Fachinformation zu entnehmen, dass im klinischen Entwicklungsprogramm die meisten Patientinnen und Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4 bis 13 Wochen zwischen den Behandlungszyklen hatten [1].

Der pU setzt für Rozanolixizumab 6 bis 31,2 Behandlungstage pro Jahr an. Die Untergrenze umfasst hierbei die gemäß Fachinformation 1-mal wöchentliche Gabe über 1 Zyklus von 6 Wochen. Die Obergrenze basiert auf 5,2 Zyklen pro Jahr (ausgehend von behandlungsfreien Intervallen von 4 Wochen), die der pU mit 6 Behandlungstagen pro Zyklus multipliziert.

Die nachfolgende Bewertung basiert vorbehaltlich auf der vom pU zugrunde gelegten Spanne an Behandlungstagen (6 bis 31,2 Behandlungstage pro Jahr). Auf die folgenden Aspekte sei jedoch hingewiesen: Unter der rechnerischen Annahme der Behandlung über das gesamte Jahr mit behandlungsfreien Intervallen von 13 Wochen, würde sich eine höhere Untergrenze ergeben. Der Fachinformation zufolge hatten etwa 10 % der Patientinnen und Patienten von Zyklus zu Zyklus ein behandlungsfreies Intervall von weniger als 4 Wochen [1]. Unter der Annahme eines kürzeren behandlungsfreien Intervalls, wäre von einer höheren Obergrenze auszugehen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Rozanolixizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 mit 77 kg [24] zugrunde. Gemäß den Angaben der Fachinformation wird bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 70 kg bis < 100 kg eine wöchentliche Dosis von 560 mg (d. h. 2 Durchstechflaschen mit jeweils 280 mg) verabreicht [1]. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Inzwischen liegt gemäß der aktuelleren Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg [25]. Dies hat jedoch keine Auswirkungen auf den vom pU zugrunde gelegten Verbrauch pro Gabe.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Rozanolixizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Rozanolixizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 117 864,84 € bis 612 897,17 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind für die von ihm veranschlagte Zykluszahl (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Rozanolixizumab	Erwachsene mitgeneralisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt und die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR oder Anti-MuSK sind	117 864,84– 612 897,17	0	0	117 864,84– 612 897,17	Die Jahrestherapiekosten sind für die vom pU veranschlagte Zykluszahl (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel. Es fallen zusätzlich Kosten für die Standardtherapie an.
a. Angabe des pU AChR: Acetylcholin-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

3.2.7 Versorgungsanteile

Modul 3 A: Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR sind

Der pU geht aufgrund weiterer zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis zugelassener Wirkstoffe davon aus, dass nur ein Teil der von ihm geschätzten Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR sind (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 3.1.2.4), mit Rozanolixizumab behandelt wird. Zum aktuellen Zeitpunkt sei eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Rozanolixizumab nicht möglich. Zudem liefert er Angaben zu Kontraindikationen sowie Patientenpräferenzen und gibt an, dass die Behandlungen überwiegend im ambulanten Bereich zu erwarten sind.

Modul 3 B: Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-MuSK sind

Da es sich bei Rozanolixizumab um das erste zugelassene Arzneimittel für MuSK-Antikörper-positiv generalisierte Myasthenia gravis Patientinnen und Patienten handelt, geht der pU davon aus, dass ein beträchtlicher Anteil der von ihm geschätzten Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-MuSK sind (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 3.1.2.4), mit dem Wirkstoff behandelt wird. Zum aktuellen Zeitpunkt sei eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Rozanolixizumab nicht möglich. Zudem liefert er Angaben zu Kontraindikationen sowie Patientenpräferenzen und gibt an, dass die Behandlungen überwiegend im ambulanten Bereich zu erwarten sind.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. UCB Pharma. Rystiggo 140 mg/ml Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T et al. 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): 121-128. <https://doi.org/10.1159/000529583>.
3. Ingress-Health. Epidemiology and Treatment of Myasthenia gravis; A retrospective study using insurance claims data in Germany.
4. Mevius A, Jöres L, Biskup J et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis; a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord* 2023; 33(4): 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.002>.
5. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen ; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.bah-bonn.de/index.php?id=2&type=565&file=fileadmin/user_upload/2_atc-ddd-amtlich-2019.pdf.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit zum 31.12.2019; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2019 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
7. UCB Pharma. Berechnungen zur Anzahl der AChR-Antikörper-positiven gMG Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Deutschland.
8. Wiendl H, Meisel A, Keller CW et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.); Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [online]. 2022 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: www.dgn.org/leitlinien.
9. Alexion Europe. Fachinformation Ultomiris [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022477>.
10. Deutsches Myasthenie Register. Auswertung zum Myasthenieregister für die Erfassungsjahre 2021/2022.
11. Petersson M, Feresiadou A, Jons D et al. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort; Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. *Neurology* 2021; 97(14): e1382-1391. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012604>.

12. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf.
15. Alexion Europe. Fachinformation Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. argenx. Fachinformation Vyvgart 1000 mg Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. argenx. Fachinformation Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-29_efgartigimod-alfa_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-115_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5971/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_BAnz.pdf.

23. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. Brain and behavior 2020; 10(11): e01819. <https://doi.org/10.1002/brb3.1819>.

24. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus; Fragen zur Gesundheit ; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.

25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?